UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 65

ETAT ACTUEL

DE LA

PHYSIO-PATHOLOGIE

DE LA GLANDE HYPOPHYSAIRE

REVUE GÉNÉRALE ET ÉTUDE CRITIQUE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 20 Juin 1911

PAR

Marcel FOUCAULT

Né le 28 mars 1887, à Craon (Mayenne)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la thèse

MAIRET, professeur, *président*.
BAUMEL, professeur.
LAGRIFFOUL, agrégé. } *Assesseurs*
LEENHARDT, agrégé. }

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
MONTANE, SICARDI ET VALENTIN, SUCCESSEURS
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1911

ETAT ACTUEL

DE LA

PHYSIO-PATHOLOGIE

DE LA GLANDE HYPOPHISAIRE

REVUE GÉNERALE ET ETUDE CRITIQUE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534902_0089

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 65

ÉTAT ACTUEL

DE LA

PHYSIO-PATHOLOGIE

DE LA GLANDE HYPOPHYSAIRE

REVUE GÉNÉRALE ET ÉTUDE CRITIQUE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 20 Juin 1911

ACAD. LUGLBAT BIBL.

PAR

Marcel FOUCAULT

Né le 28 mars 1887, à Craon (Mayenne)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la thèse

MAIRET, professeur, *président.*
BAUMEL, professeur.
LAGRIFFOUL, agrégé. } *Assesseurs*
LEENHARDT, agrégé.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
MONTANE, SICARDI ET VALENTIN, SUCCESSEURS
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1911

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Administration

MM. MAIRET (✲)	Doyen.
SARDA	Assesseur.
IZARD	Secrétaire.

Professeurs

Clinique médicale	MM. GRASSET (✲). Chargé de l'enseig[t] de pathol et thérap.génér
Clinique chirurgicale	TEDENAT (✲).
Thérap utique et matière médicale	HAMELIN (✲).
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MAIRET (✲).
Physique médicale	IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicales	GRANEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE (✲)
Clinique ophtalmologique	TRUC (✲).
Chimie médicale	VILLE.
Physiologie	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne	DUCAMP
Anatomie	GILIS (✲).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique	BOSC.
Hygiène	BERTIN-SANS (A).
Pathologie et thérapeutique générales	RAUZIER. Chargé de l'enseignement de la clinique médicale.
Clinique obstétricale	VALLOIS.

Professeurs adjoints : MM. De ROUVILLE, PUECH, MOURET.

Doyen honoraire : M. VIALLETON.

Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS (✲), GRYNFELTT.

Secrétaire honoraire : M. GOT.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	MM. VEDEL, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards	VIRES, agr. lib. (ch. de c.)
Pathologie externe	LAPEYRE, agr. l. (ch. de c.)
Clinique gynécologique	De ROUVILLE, prof.-adj.
Accouchements	PUECH, profes.-adjoint.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU, a. l. (ch. de c.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET, profes.-adj.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE.	MM. LEENHARDT.	MM. DELMAS (Paul).
VEDEL.	GAUSSEL.	MASSABUAU.
SOUBEYRAN.	RICHE.	EUZIERE.
GRYNFELTT (Ed.).	CABANNES.	LECERCLE.
LAGRIFFOUL.	DERRIEN.	FLEIG, chargé des fonct.

Examinateurs de la thèse :

MM. MAIRET, *président.*	MM. LAGRIFFOUL, *agrégé.*
BAUMEL, *professeur.*	LEENHARDT, *agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n entend leur donner ni approbation, ni improbation

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

Faible témoignage de ma reconnaissance

A MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

M. FOUCAULT.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAIRET

DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUMEL

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE INFANTILE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE MONTPELLIER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR-AGRÉGÉ LAGRIFFOUL

A MONSIEUR LE PROFESSEUR-AGRÉGÉ LEENHARDT

M. FOUCAULT.

AVANT-PROPOS

Au terme de nos études, il nous reste à rendre un public hommage à nos maîtres, à tous ceux qui contribuèrent à notre éducation médicale.

Nos dettes de reconnaissance sont lourdes.

Le souvenir de notre séjour à l'Ecole de Rennes nous est cher, mais une gratitude particulière ira vers MM. les professeurs Bertheux et Dayot. Nos premiers pas dans la clinique furent guidés par eux ; auprès d'eux se passèrent nos deux années d'externat qui, pour nous, restent aujourd'hui un des souvenirs les plus chers de notre vie d'étudiant.

Que MM. les professeurs Bodin, Millardet et Marquis reçoivent l'expression de nos remerciements pour l'enseignement qu'ils nous dispensèrent.

Notre reconnaissance est également acquise à nos maîtres de l'Ecole de Médecine de Nantes, en particulier à MM. les professeurs Malherbe et G. Bureau.

Enfin nous emporterons de la vieille Faculté de Montpellier un souvenir ému ; notre seul regret est de n'avoir pu apprécier qu'une année son haut enseignement médical.

Que M. le professeur Mairet, doyen de la Faculté de médecine, qui nous fait le grand honneur de présider notre thèse, reçoive l'expression de notre respectueuse gratitude.

ÉTAT ACTUEL

DE LA

PHYSIO-PATHOLOGIE

DE LA GLANDE HYPOPHYSAIRE

REVUE GÉNÉRALE ET ÉTUDE CRITIQUE

PREFACE

Nous avons pris comme sujet de notre thèse inaugurale la Pathologie générale de la glande hypophysaire.

On nous a montré l'intérêt de cette question et il nous a paru qu'une revue critique générale pouvait être justifiée par l'importance des recherches physio-pathologiques faites sur l'hypophyse depuis deux ans. La mise au point la plus récente se trouve dans la thèse inaugurale de Arthur Delille (L'Hypophyse et la médication hypophysaire, Paris, 1909), ainsi que dans l'article Hypophyse du Dictionnaire de physiologie de Richet (1910, article fait par M. Livon).

Depuis la publication de ces deux monographies, d'importance capitale, quelques travaux fondamentaux ont modifié les conceptions anciennes et ont ouvert des pro-

blèmes nouveaux. Pour ces derniers seulement nous croyons devoir donner les indications bibliographiques.

L'Index bibliographique général des travaux consacrés à l'hypophyse aurait débordé le cadre de cette thèse ; et nous n'avons pas voulu nous exposer au reproche d'avoir fait preuve inutilement d'une érudition d'emprunt.

Notre travail se propose simplement d'indiquer ce que l on peut considérer comme acquis dans la pathologie générale de l'hypophyse, en tenant compte de l'ensemble des mémoires ou travaux critiques parus jusqu'à ce jour.

Nous avons laissé de côté tout ce qui a été traité sur la morphologie pure et sur l'embryologie de la glande, comme n'ayant pas un intérêt immédiat pour notre étude physiologique.

On ne trouvera rien non plus au sujet de la technique de l'opothérapie hypophysaire, qui a été complètement exposée dans le travail de Delille. Enfin, la question des relations de l'hypophyse avec les autres glandes endocrines a été également laissée de côté ; elle suffirait à faire l'objet d'un travail spécial. Aucune donnée nouvelle ne semble d'ailleurs avoir été apportée depuis la mise au point de M. Livon dans son article.

CHAPITRE PREMIER

HISTOLOGIE DE L'HYPOPHYSE

Nous envisageons, en premier lieu, les dispositions qui sont en rapport avec la sécrétion, c'est-à-dire l'élaboration cytoplasmique, et en second lieu celles qui caractérisent l'excrétion proprement dite.

A) *Les éléments sécréteurs de l'hypophyse.* — Les cellules du lobe glandulaire, groupées en cordons de formes et de dimensions variables, ont été divisées d'après leurs affinités tinctoriales en plusieurs groupes :

1° *Groupe acidophile.* — Il comprend les éosinophiles et les sidérophiles.

Les éosinophiles, de formes arrondies ou polygonales, ont des dimensions variant de 5 à 15 μ et un cytoplasme franchement rose à l'hématéine-éosine ; les petits éléments ont un corps cellulaire d'aspect grenu, homogène, alors que dans les plus volumineux apparaissent de nombreuses vacuoles. Pas plus dans les unes que dans les autres, on ne décèle de granulations pourvues d'une affinité tinctoriale propre, distincte de celle de l'ensemble du protoplasme. Dans les éléments cellulaires volumineux, les aspects syncitiaux sont fréquents.

Les noyaux, fortement colorés et d'aspect opaque dans

les éosinophiles de petite taille, sont, au contraire, vésiculeux ou pourvus d'un réticulum chromatique net dans les éléments de grande taille.

Les sidérophiles ne se distinguent des éosinophiles que par la présence de granulations qui retiennent électivement l'hématoxyline ferrique. Il convient de noter toutefois que, dans les plus petits éléments à cytoplasme réduit, la coloration à l'hématoxyline ferrique ne réussit pas à déceler de granulations.

2° *Groupe basophile.* — Sur les coupes colorées à l'hématoxyline-éosine, elles apparaissent en violet et tranchent sur les éosinophiles du voisinage. Leur forme est variable, leur dimension est souvent considérable : 10 à 30 μ ; leur basophilie réside dans la granulations plutôt que dans l'ensemble du cytoplasme. En effet, après double coloration acide et basique (hémateine-éosine orange), on voit que le protoplasme présente un fond rouge, sur lequel tranchent des granulations violettes imprégnées par l'hématéine.

Caractères importants : les vacuoles sont particulièrement nombreuses dans cette variété et empiètent souvent sur les contours du noyau ; ce dernier, petit et opaque dans les petits éléments, est au contraire volumineux et clair dans les autres ; il est parfois masqué par l'abondance des granulations.

3° *Cellules chromophobes.* — Elles sont caractérisées par leur faible affinité pour les réactifs colorants ; leur volume exigu (mince auréole de cytoplasme d'aspect frangé ou mousseux), la disparition fréquente des contours cellulaires (kernhaufen de Rogowitsch), leurs noyaux vésiculeux et hypochromatiques.

Les noyaux sont toujours assez volumineux et parfois géants ; par places dans le spongioplasme homogène, commencent à apparaître des granulations tantôt acidophiles, tantôt basophiles. A noter enfin, caractère important, l'absence à peu près complète de vacuoles intra-cytoplasmiques.

Les diverses catégories d'éléments cellulaires que nous venons d'étudier sont irrégulièrement réparties. Il y a des cordons de type exclusivement éosinophile, d'autres de type basophile ; la plupart sont mixtes ; il apparaît manifestement que chacun des éléments décrits affecte une certaine prédominance pour une zone déterminée du lobe glandulaire, mais aucune formule nette n'a été jusqu'ici dégagée ou vérifiée.

Ces notions rapidement résumées sur la cytologie des cellules hypophysaires résultent des recherches successives de plusieurs auteurs, en particulier de celles de *Flesch, Dostojewski, Lothringer, Rogowitsch, Stieda, Saint-Remy, Pisenti et Viola, Schonemann, Louis Comte, Benda, Thom, Erdheim, Caselli, Gémelli, Launois et Mulon, Guerrini*. Elles viennent d'être récemment complétées par la notion des phénomènes nucléaires de la sécrétion (Alezais et Peyron), qui est peut-être appelée à éclaircir certains points de la physiologie pathologique et normale de la glande.

Voici, succinctement résumés, les faits observés et décrits par ces derniers (1) :

« Le phénomène le plus intéressant qu'on observe avec une netteté particulière dans les grands éosinophiles, con-

(1) Alezais et Peyron : Sur les phénomènes nucléaires de la sécrétion dans le lobe glandulaire de l'hypophyse humaine. C. R. Académie Sciences, 1910.

siste dans la migration du nucléole et sa dissolution dans le cytoplasme. On peut considérer comme étant au repos sécrétoire des cellules à cytoplasme homogène, dont le noyau, pourvu d'un nucléole central, bien limité et assez régulièrement entouré de petits grains de chromatine. A l'état d'activité, la cellule grossit et se déforme. Des grains de chromatine se concentrent à la face interne de la membrane nucléaire. Le nucléole devient excentrique et irrégulier par accumulation à son pourtour de grains de chromatine. Au contact de la membrane, il devient sphérique. Celle-ci se creuse d'une dépression cupuliforme à travers laquelle il passe en se débarrassant de sa chromatine. C'est un pyrénosome. L'identité de ces faits avec les constatations de Vigier dans la glande digestive de l'écrevisse est frappante.

Après l'expulsion, le nucléole se reconstitue assez vite dans le noyau, tandis que l'arrivée de pyrénosome dans le cytoplasma est immédiatement suivie de la formation d'une vacuole claire, absolument constante, qui s'éloigne peu à peu du noyau. Cette vacuole juxta-nucléaire a été observée et figurée depuis longtemps, mais on y a vu à tort une sécrétion graisseuse (1). Elle est constante sur des hypophyses dont la graisse a été dissoute.

» Le pyrénosome se gonfle, se vacuolise, s'amincit et prend des formes curieuses en U ou en Y, en flagelle en croissant, à rapprocher de celles que Steinhaus a décrites dans le pancréas et dans lesquelles il a voulu voir plutôt que des paranuclei, des inclusions parasitaires peu vraisemblables.

» Les pyrénosomes peuvent être multiples par suite

(1) Launois : Thèse de doctorat ès-sciences, Paris, 1901.

d'expulsions successives et parfois rapprochées de nucléoles.

» Leur évolution se termine par leur dissolution dans la zone hyaline vacuolaire. Quand ils ont tous disparu, la cellule revêt un aspect homogène, puis granuleux, en rapport avec l'élaboration cytoplasmique définitive et la reconstitution des chromatines nucléaires.

» 2° Une autre manifestation de l'activité sécrétaire du noyau, susceptible de coexister avec la précédente et plus spéciale aux cellules sidérophiles, est le développement autour du noyau d'un espace clair dans lequel le cytoplasme différencié fait défaut ou n'apparaît que tardivement. Nous verrions volontiers dans cette formation un véritable appareil faisant communiquer le réseau chromatinien avec le protoplasma différencié (filaments et mottes ergastoplasmiques). Quoi qu'il en soit, tandis que l'auréole s'accroît, le noyau pâlit, en raison de la diffusion qui s'établit par osmose à travers la membrane.

» 3° Un dernier aspect dû à la même cause est le plissement et l'état multilobé du noyau, en particulier sur une seule de ses faces. La zone périnucléaire précédente fait défaut, mais aux prolongements ou hernies nucléaires se juxtaposent autant de vacuoles cytoplasmiques. »

Cet exposé sommaire montre que la notion des phénomènes nucléaires de sécrétion permet non seulement d'entrevoir des questions ou problèmes nouveaux dans la physiologie de l'hypophyse, mais encore de préciser certains points demeurés obscurs jusqu'ici, en particulier la signification des vacuoles du corps cellulaire. Ces vacuoles ont été prises par certains auteurs pour une lésion dégénérative de l'hypophyse ou encore pour une altération cada-

vérique (Pirrone) (1) ; d'autres, au contraire, à la suite de Launois, les rapportèrent exclusivement à la présence de graisse. Ces diverses interprétations doivent être abandonnées.

L'excrétion

Le produit d'excrétion que l'hypophyse déverse dans la circulation est représenté par la substance dite colloïde. Cette substance, d'aspect homogène, qu'on trouve répartie sous forme de masses plus ou moins volumineuses dans les follicules ou pseudo-acinis du lobe glandulaire ainsi que dans ses vaisseaux, offre une constitution chimique encore peu connue. Elle ne possède pas de coloration spécifique et nous ignorons également le degré de ses affinités avec la substance colloïde du corps thyroïde. *Sterzi* a noté qu'on ne la retrouve pas dans toute la série de vertébrés ; elle n'existerait qu'à partir des reptiles. D'autre part, l'hypophyse des jeunes enfants et des jeunes animaux n'offre qu'un colloïde peu abondant, alors qu'on en voit beaucoup plus dans l'hypophyse du vieillard. Les faits suivants nous paraissent surtout importants :

1° La substance colloïde est un produit de l'activité normale de la glande, contrairement à l'opinion de cer-

---

(1) Dans d'autres cellules glandulaires endocrines, la signification des vacuoles a été également contestée.

C'est ainsi qu'on a rapporté à des artéfacts les vacuoles de la cellule chromabine des paraganglions ; la signification morphologique et la valeur physiologique de ce système de vacuoles, d'ailleurs bien distinctes des vacuoles hypophysaires, résultent au contraire des recherches de Grynfeltt, et de celles d'Alezais.

tains auteurs (Pisenti et Viola, Benda, Gémelli), qui l'ont rapportée à une altération dégénérative. D'ailleurs, elle apparaît dans les néoplasies hypophysaires (*Cagnetto, Alezais* et *Peyron*) dans des conditions permettant d'exclure cette dernière hypothèse.

2° Elle ne doit pas être rapportée en propre à un des divers types cytologiques de l'hypophyse (éosinophiles, sidérophiles, basophiles).

Caselli avait pensé que la substance colloïde résultait du mélange d'un produit des cellules éosinophiles et d'un produit des cyanophiles.

3° Il semble néanmoins que sa constitution ne soit pas simple et qu'on doit distinguer en particulier deux substances colloïdes.

R. Pirrone a décrit depuis longtemps une double origine de la substance colloïde s'effectuant aux dépens des granulations basophiles du cytoplasme (mucine, basophiles) et des granulations fuchsinophiles et éosinophiles (origine nucléaire, colloïde vrai). Dans les tumeurs de l'hypophyse, *Alezais* et *Peyron* (1) ont récemment montré que les amas de substance colloïde *résultaient du mélange en proportions variables de deux produits,* l'un d'origine nucléaire, l'autre d'origine cytoplasmique.

La naissance et le mode d'élimination de cette substance colloïde à travers les vaisseaux du lobe glandulaire constituent un des points les plus intéressants de la cytologie hypophysaire.

---

(1) Alezais et Peyron : Dualité de la substance celloïde observée dans les tumeurs de l'hypophyse. Association française pour l'avancement des Sciences, Congrès, Toulouse 1911.

Un histologiste, élève du professeur Prenant, *Soyer* (1) s'est attaché à l'étude de ce mécanisme et cette partie de ses recherches a été confirmée ultérieurement par Alezais et Peyron. Ces derniers s'occupaient surtout de la genèse et de l'accroissement des substances d'aspect colloïde dans les néoplasies hypophysaires ; nous ne rapporterons pas le détail de leurs observations à ce dernier point de vue, qui est spécial.

Dans l'hypophyse normale, la première ébauche d'un amas de substance colloïde est représentée par une petite tache de substance amorphe située à la partie centrale d'un follicule pseudo-acineux. En réalité, on peut voir en certains points que cette « goutte de sécrétion » résulte de la dégénérescence d'une cellule isolée, autour de laquelle les autres éléments épithéliaux s'organisent « en une couronne radiée comme font les folliculeuses autour d'un vitellus ovulaire ». La petite tache de substance colloïde s'accroît en même temps qu'une des cellules cubiques ou cylindriques de la bordure épithéliale prend une coloration foncée et s'étire en longueur. Cet élément cellulaire, pour lequel Soyer propose le nom de cellule de couloir, serait destiné à constituer une voie de communication entre le contenu colloïde et les endothéliums vasculaires du voisinage.

On trouve, en effet, par places, des follicules contenant de la substance colloïde mélangée à des globules rouges et dans lesquels la couronne épithéliale paraît offrir une solution de continuité, correspondant précisément à la fonte dégénérative d'une cellule pariétale ; on est ainsi amené à penser qu'il existe entre les acini et les vaisseaux « *des*

---

(1) Soyer : Contribution à l'étude cytologique de l'hypophyse humaine. Association des anatomistes, Congrès de Nancy, 1909.

rapports non seulement physiologiques, mais angio-génétiques » (Soyer).

La cavité du pseudo-acinus hypophysaire mettrait ainsi en liberté dans les capillaires la substance colloïde contenue dans son intérieur ; à sa période d'état, elle perdrait en quelque sorte la signification d'un acinus, pour devenir un renflement vasculaire incorporé au système de la circulation hypophysaire.

Dans cette conception, on conçoit également qu'après dislocation d'un follicule rempli de substance colloïde, les cellules de la bordure changeant leur orientation, se reconstituent en éléments pariétaux autour d'un nouvel élément dégénéré servant de point de départ à une nouvelle élaboration de substance colloïde.

Les observations d'Alezais et Peyron sur l'hypophyse normale tendent à confirmer dans ses grandes lignes le processus indiqué par Soyer pour l'élimination de la substance colloïde ; mais c'est surtout l'examen des adénomes et épithéliomas hypophysaires au début qui leur a montré l'absence d'une démarcation nette entre les vaisseaux et les cordons épithéliaux de l'hypophyse. « Il est toujours imprudent de conclure de l'aspect statique des organes ou des tissus à l'interprétation dynamique des phénomènes qu'ils présentent. Mais celle-ci nous paraît la seule capable de rendre compte de toutes ces figures de passage que l'on rencontre entre une coupe de vaisseau vrai et une cavité colloïde de l'ordre des pseudo-acini. Elle explique aussi cet aspect tantôt sénile, tantôt embryonnaire que présente, de l'aveu des observateurs, une partie du système circulatoire intrahypophysaire » (Soyer, *loc. citato*).

Cette effraction de la paroi vasculaire entraînant une communication des cavités endothéliales avec les éléments

glandulaires, rappelle les dispositions observées au niveau de la médullaire surrénale par *Hultgren* et *Andersson,* au niveau de la couche réticulée du cortex surrénal par Mulon. Mais on sait que ces derniers faits sont encore discutés et, d'autre part, l'analogie est incomplète, car dans les capsules surrénales, il s'agit simplement de rapports pariétaux entre un cordon epithélial et un endothélium, tandis que dans l'hypophyse, la discussion porte sur les rapports qu'affecte le système vasculaire avec le contenu du follicule épithélial. Par contre, on conçoit mieux l'assimilation avec les aspects analogues d'effraction vasculaire signalés au niveau du corps thyroïde par *Schmidt.*

Quoi qu'il en soit de ce mécanisme intéressant de l'excrétion hypophysaire, la substance colloïde se vide dans les cavités endothéliales du système vasculaire de l'hypophyse ; et c'est tout à fait hypothétiquement, semble-t-il, que certains auteurs ont parlé d'une élimination par les voies lymphatiques ; l'existence d'endothéliums lymphatiques dans l'hypophyse ne nous paraît pas avoir été démontrée, même par les auteurs qui en parlent le plus volontiers et la présence de substance colloïde dans ces formations encore discutées semble être exceptionnelle.

Mais la substance colloïde ne s'accumule pas seulement à l'intérieur des cordons épithéliaux et des vaisseaux intercalés ; on la trouve également à l'intérieur des lacs de la région interlobaire. Ces dernières formations, de dimensions souvent considérables, se constituent comme les follicules ou pseudo-acini dont nous venons de résumer l'évolution, mais elles s'en différencient nettement dans la suite de leur développement. Elles s'accroissent en effet par la fonte de leurs cellules de revêtement et, d'autre part, ne paraissent pas se mettre en rapport direct avec les vaisseaux ; le mécanisme de l'excrétion de la substance

colloïde qu'ils renferment est encore obscur. Soyer a bien émis l'hypothèse que ces lacs se videraient peu à peu pendant les périodes d'inactivité relative par l'action épuisante des lymphocytes qui viendraient les assiéger en foule, et s'y hyperchromatiser aux dépens de ces réserves de colloïde accumulée ; mais il paraît difficile de confirmer ce processus.

Quoi qu'il en soit, la substance colloïde des cavités endothéliales et des lacs interlobaires est destinée à passer dans la circulation générale ; mais ici se pose une question d'un intérêt fondamental dans la physiologie hypophysaire : les vaisseaux conduisent-ils les produits d'excrétion directement dans la circulation générale, ou bien l'amènent-ils, soit en partie, soit en totalité dans le lobe nerveux, qui prendrait ici la signification physiologique d'un appareil d'absorption ?

Il ne semble pas que jusqu'ici les auteurs se soient suffisamment préoccupés de ce problème ; en particulier les anatomistes, qui se sont surtout attachés à la question de l'existence ou de la non-existence d'éléments sécréteurs autochtones dans le lobe nerveux, n'ont pas dirigé leurs investigations de ce côté ; la méthode des reconstructions serait peut-être susceptible de donner des renseignements intéressants sur la confluence probable dans le lobe nerveux d'une partie des capillaires du lobe glandulaire. Ce sont surtout les physiologistes qui attirèrent l'attention sur cette voie d'élimination ; presque simultanément, les physiologistes d'Edimbourg, *Schafer et Herring* (1) et

(1) Herring : The histological appearances of the mammalian pituitary Body, A contribution to the comparative physiology of the pituitary body; the effects of thyroïdectomy upon the mammalian pituitary. Preliminary note Quarterly Journal of experimental physiology 1, 2 et 3, 1908.

en France M. *Livon* (1) insistèrent sur certains aspects tendant à indiquer une pénétration de la substance colloïde dans le lobe nerveux, dans l'hypophyse normale, et surtout dans l'hypophyse du chien thyroïdectomisé, ou dans l'adénome de régénération hypophysaire consécutif à une hypophysectomie incomplète. Le mécanisme de ce passage serait d'ailleurs très complexe, la substance colloïde étant susceptible de passer directement dans certains vaisseaux du lobe nerveux où on la rencontre et paraissant, d'autre part, subir des modifications dans la zone interlobaire au niveau des pigmentophores du lobe nerveux. L'étude de ces derniers éléments est particulièrement intéressante en raison de la genèse possible des granulations pigmentaires aux dépens d'une substance colloïde transformée. Dès maintenant, il semble hors de doute qu'on doit considérer comme erronée (Livon et Peyron) l'opinion émise par Soyer d'un rôle régénérateur des pigmentophores vis-à-vis des éléments du lobe glandulaire. On sait d'ailleurs, en particulier depuis l'étude minutieuse de Kohn, que ces éléments pigmentaires du lobe nerveux sont d'origine névroglique.

En résumé, toute une série de faits sur le développement desquels nous ne pouvons insister ici, tendent à indiquer que le produit de sécrétion du lobe glandulaire de l'hypophyse est susceptible de passer dans le lobe nerveux et de se modifier ou se concentrer au niveau des éléments de ce dernier ; et d'autre part, la physiologie montrant,

---

(1) Livon : Passage de la sécretion de l'hypophyse par voie nerveuse (Comptes rendus, Société de Biologie, 1908). — Livon et Peyron : Sur les pigmentophores du lobe nerveux de l'hypophyse (Comptes rendus, *id.*, 1911).

comme on verra plus loin, que le premier est inactif et le second seul actif au point de vue de la tension sanguine et de la diurèse, confirme l'importance de ces connexions. Toutefois, au cours des néoplasies du lobe glandulaire de l'hypophyse, le lobe nerveux, habituellement comprimé, refoulé ou détruit, ne paraît pas montrer de dispositions, en particulier vasculaires, favorables à l'hypothèse d'un rôle d'absorption ou d'élimination de la substance colloïde.

Comme on voit, l'étude des connexions physiopathologiques des deux lobes est encore entourée d'incertitude ; et parmi les faits jusqu'ici observés, certains ne laissent pas d'être contradictoires ; des recherches analytiques minutieuses sont encore nécessaires pour qu'on puisse passer à la phase des conclusions.

La sécrétion graisseuse de l'hypophyse

Outre la substance colloïde, l'hypophyse élabore à l'état normal de la graisse dans le corps même de ses éléments cellulaires.

On sait d'ailleurs que cette fonction ne lui est pas spéciale et que de nombreux organes, tels que les capsules surrénales et le foie, en produisent également. La nature chimique de ces graisses, qui seraient analogues aux graisses surrénales, est assez mal connue ; leur localisation dans la cellule est multiple ; elles s'y présentent sous la forme de petites masses de dimensions variables, contenues dans des vacuoles ; ces granulations graisseuses se retrouvent à l'intérieur des vaisseaux, au milieu des amas de matière colloïde et jusque dans le corps des leucocytes.

A noter à ce propos l'inexactitude des notions classi-

ques depuis le travail de Launois ; cet auteur, qui ne paraît pas avoir entrevu les phénomènes de sécrétion précédemment résumés, d'après les idées d'Alezais, rapporte toutes les vacuoles des cellules hypophysaires à la sécrétion graisseuse ; de sorte que le degré de vacuolisation des cellules hypophysaires d'une glande fraîche permettrait de juger de son état de sécrétion graisseuse. Il est évident, après ce que nous avons dit précédemment, que la vacuolisation en rapport avec les phénomènes nucléaires de sécrétion doit être distinguée de la simple vacuolisation graisseuse.

Pour terminer ce chapitre rapidement résumé de l'histo-physiologie hypophysaire, qu'il nous suffise d'indiquer les notions suivantes :

1° Les divers types cytologiques décrits en premier lieu ne représentent pas des éléments morphologiques absolument distincts, et on s'accorde plutôt aujourd'hui, à la suite de Benda et Launois, pour y voir surtout des stades fonctionnels différents d'éléments univoques ; le groupe des petites cellules chromophobes et syncitiales représente pour tous les observateurs une catégorie d'éléments en cours de repos ou en voie de régénération.

2° Certains aspects tendent d'autre part à démontrer que la destinée des éléments du lobe glandulaire ne se bornerait pas à la production de la substance colloïde ou des granulations graisseuses ; on rencontre, en effet, à l'intérieur des vaisseaux du lobe glandulaire, une série de vestiges nucléaires ou cytoplasmiques, dont le mode ultérieur de disparition est encore trop imprécis pour qu'on puisse présumer leur signification histo-physiologique. Telles sont les gouttelettes ou granulations intra-vasculaires qui se rattacheraient peut-être à la constitution des amas de substance colloïde, les corps en fagots ou en pa-

quets intra-vasculaires, si caractéristiques des vaisseaux hypophysaires et qui représenteraient des débris connectifs ou endothéliaux entraînés dans la circulation à la suite de l'invasion sanguine et du remaniement incessant des follicules épithéliaux ; mentionnons surtout l'existence de noyaux punctiformes ou pycnotiques et d'éléments cytoplasmiques achromatiques mêlés aux globules rouges et rappelant ces derniers par leurs affinités colorantes. C'est l'étude de ces dernières formations qui a posé la question des aspects hématopoiétiques de l'hypophyse (Soyer, Alezais et Peyron) (1). Nous laisserons complètement de côté ici cette question, d'ordre particulier, et qui appelle d'ailleurs de nouvelles recherches.

---

(1) Alezais et Peyron : Sur la présence de globules rouges nucléés dans les vaisseaux sanguins de l'hypophyse humaine. Comptes rendus, Société de Biologie, 1910.

CHAPITRE II

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

LES LÉSIONS DE LA GLANDE HYPOPHYSAIRE DANS LES MALADIES

Ce dernier chapitre se rapporte à des notions d'importance capitale pour la pathologie hypophysaire. Malheureusement, les faits publiés sont relativement peu nombreux et, d'autre part, certains observateurs se contentent de descriptions vraiment trop succinctes, dans lesquelles on ne trouve pas l'indice des notions récemment apportées sur la cytologie du lobe glandulaire. D'autre part, il est évident que les observateurs même familiarisés avec l'histophysiologie hypophysaire ne pourront aborder ces investigations qu'en opérant sur du matériel fixé quelques heures après la mort et n'ayant pas été soumis aux altérations cadavériques. Il serait désirable aussi que la description des lésions fût plus souvent accompagnée de figures. Enfin, il faut remarquer que, jusqu'ici, à peu près tous les auteurs se contentent d'examiner l'hypophyse isolément ; il nous paraît superflu de répéter que les lésions d'une glande endocrine étant toujours liées à la physiopathologie des autres, leur examen isolé ne comporte qu'un faible intérêt.

Ces réserves étant faites, nous allons résumer rapide-

ment, pour les divers états physiologiques ou pathologiques, les conclusions des recherches poursuivies.

I. *Etats physiologiques*

La grossesse. — On doit considérer comme constante l'hyperplasie hypophysaire à un état avancé de la grossesse ; *Comte* l'étudia un des premiers ; *Launois* et *Mulon* conclurent également à un hyperfonctionnement surtout en rapport avec l'augmentation des cellules sidérophiles. *Thaon* trouva dans le même ordre d'idées une augmentation de la colloïde. Plus récemment, *Erdheim* et *Stumme* (1) ont fait de cette question l'objet d'un travail considérable basé sur l'examen de 150 cas. L'hypertrophie hypophysaire constante d'après eux se traduit macroscopiquement par une coloration uniformément blanche, substituée peu à peu à la coloration gris-rougeâtre normale. Cette dernière réapparaît quelques semaines après l'accouchement et le volume diminue progressivement au cours de l'allaitement, les modifications persistent jusqu'au septième mois qui suit l'accouchement. Parfois, plusieurs années après, l'hypertrophie hypophysaire est susceptible de persister. Enfin, chez les multipares, l'hypertrophie de la glande se reproduit plus marquée à chaque grossesse.

La vieillesse. — La sclérose hypophysaire sénile a été constatée par tous les observateurs ; des discordances se sont manifestées au sujet de la signification de la substance colloïde que certains auteurs avaient considérée à

---

(1) Erdheim et Stumme : Beiträge zur pathologischen Anatomie, 1909.

tort, ainsi que nous l'avons indiqué précédemment comme d'origine dégénérative. De même, il y a discordance au sujet du type cellulaire prédominant. *Parhon* et *Godstein* auraient observé une prédominance de la substance colloïde cyanophile.

II. *Etats infectieux*

Variole. — Les seules observations sont celles de Thaon, basées sur cinq cas. Pas de modifications dans le stroma. Toutefois, nodules infectieux assez fréquents avec hémorragies, vésicules du hile distendues par la substance colloïde ; lésions des épithéliums très marquées, formes plurinuclées, dégénération du noyau à divers degrés et suivant les divers types.

Erysipèle. — Observation isolée de Thaon qui, dans un cas mortel, trouva une légère congestion hypophysaire sans lésions épithéliales.

Scarlatine. — Parhon et Goldstein signalent dans un cas l'absence de cellules cyanophiles.

Pneumonie. — Les constatations de *Torri,* Thaon, Arthur, Delille et Dialti, s'accordent sur l'existence de la congestion avec accroissement de cellules chromophiles.

Tétanos. — Les constatations de Torri, dans deux cas, et de Thaon, dans deux autres, ne sont pas absolument concordantes, le premier signalant simplement l'hypertrophie des chromophiles, et le second ayant rencontré des lésions dégénératives massives dans un cas.

Fièvre typhoïde. — *Torri,* dans 5 observations, signale l'hyperplasie des chromophiles avec rareté relative de la substance colloïde. Thaon, dans 2 cas où la maladie avait été de courte durée, signale l'abondance des chromophiles et de la colloïde, tandis que dans un troisième, où la mort survint après des rechutes successives, il n'y avait plus de colloïde libre. Delille, dans une forme ataxo-dynamique (mort au 17e jour, avec collapsus cardiaque), trouva l'hypophyse congestionnée sans lésions cellulaires apparentes, avec augmentation des chromophobes et absence complète de colloïde libre ; dans un second cas, mort à la fin du second septenaire par laryngo-typhus, l'hypophyse était congestionnée, hémorragique avec de très nombreuses cyanophiles. Dialti, dans deux cas, a observé une hyperplasie des chromophiles avec augmentation de la substance colloïde.

Diphtérie. — *Torri,* dans 5 cas, note une hyperplasie des chromophiles avec colloïde peu abondante. *Parhon* et *Goldstein,* dans un cas, trouvent la glande constituée presque exclusivement par des éosinophiles.

Rage. — *Pirrone* (1) a étudié l'hypophyse rabique du chien et du lapin. Il signale des congestions, des hémorragies, des lésions épithéliales, des lésions dégénératives dans le lobe glandulaire et dans le lobe nerveux.

Péritonite puerpérale. — Thaon a trouvé dans trois cas une hypertrophie hypophysaire, avec colloïde très abon-

(1) Pirrone : L'hypophyse dans la rage. Archives de Médecine expérimentale, 1906.

dante mais coïncidant avec des lésions dégénératives très accentuées.

Septicémies. — Torri aurait noté dans 4 cas une hyperplasie des chromophiles. Thaon, dans un cas d'endocardite infectieuse, aurait trouvé une hypophyse en état d'hyperfonctionnement. Dialti, dans 17 cas d'étiologie variable, observe de l'hyperplasie avec lésions dégénératives, et dans un cas à évolution suraiguë une véritable nécrose massive.

Tuberculose. — 1° *Tuberculose pulmonaire.* — Le poids de la glande paraît augmenté (Caselli, Launois). Torri, dans 7 cas, a trouvé à l'examen histologique une hyperplasie des chromophiles avec colloïde peu abondante. Garnier et Thaon, d'après l'examen de 23 cas, concluent que dans les cas à évolution rapide, il y a un hyperfonctionnement léger ; dans les cas à évolution lente, il y aurait un hypofonctionnement manifesté par l'absence de colloïde dans les cordons et dans les vaisseaux. Delille a étudié un nombre assez considérable d'hypophyses de tuberculeux ; ses conclusions sont les suivantes : « *Je n'insisterai dans ce travail que sur les faits suivants : les cellules cyanophiles et la colloïde basophile prédominent lorsque la durée de la maladie est longue ; la prédominance des cyanophiles semble s'établir en premier lieu à la périphérie de la glande, puis gagne peu à peu le centre et la région du hile, enfin, les hypophyses des tuberculeux chroniques, traités à la période ultime par l'opothérapie surrénale (3 cas) et hypophysaire (5 cas), ne contiennent que de rares cyanophiles, la prédominance des éosinophiles étant très accentuée et la colloïde présentant une teinte éosinophile.* »

Dialti a étudié 12 cas de tuberculose pulmonaire, compliqués de lésions diverses du côté des autres appareils. Il note la congestion vasculaire de l'organe, la présence d'une sclérose localisée sur les trajets vasculaires et la présence fréquente d'une hyperplasie des chromophiles. Dans plusieurs cas, il y avait prédominance des cyanophiles et dans certains hypofonction manifeste. En somme, le seul point qui paraisse se dégager nettement des nombreux examens pratiqués sur l'hypophyse des tuberculeux est l'existence d'*une fibrose hypertrophique* de la glande *vraisemblablement liée aux toxines tuberculeuses sclérosantes,* et ne *coïncidant presque jamais avec des lésions tuberculeuses spécifiques* (follicules ou cellules géantes). Quant aux lésions histologiquement tuberculeuses de l'hypophyse, leur étude n'a pu être faite jusqu'ici de façon satisfaisante en raison de la rareté des cas. On signale simplement deux ou trois observations (Wagner, de Vecchi et Bolognesi, Haushalter et Lucien). Ce dernier mérite une mention spéciale, il s'agit d'un enfant de 6 ans, porteur d'un tuberculome hypophysaire et qui présentait en même temps un diabète insipide.

Méningite tuberculeuse. — Thaon a examiné l'hypophyse dans 4 cas de méningite tuberculeuse.

« *Si l'on met à part, dit cet auteur, la sclérose habituelle à la tuberculose, le parenchyme glandulaire paraît indifférent au processus méningé voisin. Sa capsule constitue une barrière. Mais si la lésion méningée lèse sa capsule* (*infiltration leucocytaire*), *la glande s'altère et réagit, plus particulièrement par les cellules cyanophiles.* »

Dialti, dans un cas, ne signale aucune lésion particulière.

Syphilis. — Thaon a étudié l'hypophyse d'un homme adulte mort à la suite de syphilis cérébro-spinale grave. Il a noté l'absence de sclérose conjonctive, l'abondance d'une colloïde surtout cyanophile, l'abondance des chromophiles, la rareté des chromophobes et l'invasion du lobe postérieur par des travées ramifiées de cyanophiles. Delille, chez une femme atteinte de syphilis cérébro-spinale, n'a pas retrouvé ces caractères spéciaux, non plus que Dialti dans un cas de syphilis tertiaire. Ce dernier note des lésions dégénératives. Quant aux syphilomes proprement dits de l'hypophyse, ils sont très rares, et il n'en existe que 7 cas (Weigert, Barbacci, Sokoloff, Beadles, W. Hunter, Strœbe).

III. *Intoxications*

Dans un cas d'étranglement herniaire, dans un cas d'occlusion intestinale, *Thaon* a trouvé des aspects d'hypersécrétion avec abondance exagérée de substance colloïde.

Dans l'alcoolisme chronique, *Schmiergeld* aurait observé deux fois de l'hypofonctionnement hypophysaire (sclérose, nombreux chromophobes, chromophiles raréfiés). De même Dialti, chez un alcoolique artério-scléreux, mort par delirium tremens, a vu une sclérose atrophique du lobe glandulaire.

Néphrites et urémies, artério-sclérose. — Thaon, dans deux cas d'urémie a vu des dispositions épithéliales d'hypersécrétion avec une sclérose en îlots ; Delille observe dans trois cas d'urémie de la congestion avec hyperplasie des chromophiles surtout éosinophiles ; *Parisot* a trouvé chez une jeune femme atteinte d'hypertension artérielle sans lésions rénales, les surrénales et l'hypophyse hyper-

plasiées ; le cœur était hypertrophié (350 gram.). et l'aorte athéromateuse. *Dialti* a étudié la glande dans six cas de néphrites, les dispositions histologiques paraissent avoir été très variables. Dans 6 cas d'artério-sclérose, dont plusieurs avec athérome de l'aorte, *Dialti* trouve une fibrose hypertrophique de l'organe.

Dans les tumeurs malignes accompagnées de cachexie, l'hypophyse a été également étudiée ; Thaon, dans 5 cas, ne trouve qu'une lésion dégénérative et conclut plutôt à une hypersécrétion relative. Dialti, d'après 8 cas, ne trouve pas de modifications dignes d'être signalées.

Athrepsie. — *Lucien* a noté dans un cas des lésions dégénératives.

Rhumatisme chronique. — *Parhon* et *Papinian* ont trouvé dans un cas une grande abondance de cyanophiles et de chromophobes avec sclérose péri-vasculaire ; la colloïde était abondante. *Parhon* et *Goldstein* ont observé de même dans un autre cas un grand nombre de cellules éosinophiles, et ils croient devoir insister sur l'extrême abondance du colloïde basophile par analogie avec ce qu'on observe dans l'hypophyse après altération du corps thyroïde (thyroïdectomie et crétinisme). Ce rapprochement est destiné dans leur pensée à être utilisé dans la pathogénie du rhumatisme chronique.

Dialti a fait remarquer que ces déductions étaient peut-être prématurées.

IV. *Syndromes dus à des lésions des glandes endocrines (Goître, myxœdème, crétinisme, hypothyroïdie)*

L'importance des lésions ou réactions hypophysaires consécutives à des états thyroïdiens méritent qu'on s'arrête aux diverses interprétations proposées.

Pisenti et *Viola* signalèrent chez une myxœdémateuse, la coexistence d'un corps thyroïde goîtreux et d'une hypophyse scléro-kystique.

Schönemann, qui étudia le corps thyroïde et l'hypophyse chez 112 sujets comprenant beaucoup de goîtreux, conclut que la dégénération d'un corps thyroïde n'entraîne pas d'hypertrophie appréciable dans l'hypophyse et qu'il y a tout au plus des lésions dégénératives.

Ultérieurement, *Boyce, Bealdes* et *Burckhardt* signalent au contraire de l'hyperplasie hypophysaire. Mais c'est surtout *Comte* qui développa cette idée d'après l'examen de 108 hypophyses. Plus récemment, *Ponfick* a étudié l'hypophyse dans deux cas de myxœdème ; dans le premier l'hypophyse était hypertrophiée ; dans le second, elle présentait de l'hypofonction (sclérose et transformation calcaire).

Vassale, Bayon, Abrikossof, Calderara retrouvent dans des conditions analogues des hypophyses paraissant en hyperplasie nette.

Plus récemment, *Sainton* et *Rathéry* ont étudié une myxœdémateuse à l'autopsie de laquelle on trouva une atrophie de la thyroïde des surrénales des organes génitaux ; l'hypophyse présentait une tumeur kystique et épithéliale et le thymus fut trouvé persistant.

Mentionnons enfin le cas de *Gaujoux* et *Peyron* (1) : nanisme myxœdémateux dans lequel toutes les glandes vasculaires sanguines furent examinées ; on trouva une aplasie thyroïdienne à peu près complète (formation kystique bilatérale), une intégrité des parathyroïdes, un pancréas

(1) Gaujoux et Peyron : Hypertrophie de la glande hypophysaire dans un arrêt de développement d'origine thyroïdienne. C. R. Société de Biologie, 1911.

en transformation langerhansienne, une persistance du thymus épithélial avec agénésie de ses formations lymphoïdes ; des capsules surrénales avec cortex normal et médullaire hémorragique. Les plexus choroïdes étaient intacts, de même que les paraganglions lombaires, or l'hypophyse présentait une hyperplasie manifeste et la substance colloïde était très abondante. L'examen histologique, confirmant la clinique, a permis d'établir que l'aplasie des follicules thyroïdiens constituait ici la lésion primitive.

En résumé, malgré l'incertitude de quelques examens histologiques et les altérations scléro-kystiques des cas avancés, il semble bien que les lésions congénitales du corps thyroïde suscitent l'hyperplasie anatomique et fonctionnelle de l'hypophyse.

Maladie de Basedow. Hyperthyroïdie. — Salmon (1) a émis l'hypothèse que le syndrome de Basedow devait être rapporté à une insuffisance fonctionnelle primitive de l'hypophyse. Il invoque les résultats de l'examen histologique pratiqué par Benda sur trois hypophyses de basedowiennes. Dans les deux premières, la glande était petite, scléreuse, très pauvre en chromophiles ; dans la troisième, la disposition macroscopique était normale mais les cellules glandulaires très rares.

Au sujet de ces rapports entre le corps thyroïde et l'hypophyse, nous devons ajouter que dans l'acromégalie, il y a souvent coexistence d'un état thyroïdien hyperplasique ou, plus souvent, hypoplasique. Nous mentionnerons également plus loin l'atrophie du corps thyroïde qui suit certaines hypophysectomies subtotales (Livon).

---

(1) Salmon : L'hypophyse et la pathogénie de la maladie de Basedow. Revue de Médecine, 1903.

Insuffisance surrénale et maladie d'Addison. — *Oppenheim* et *Lœper* ont trouvé dans dans deux cas de tuberculose surrénale l'hypophyse hypertrophiée. Dans une maladie d'Addison, *Pensini* et *Benenati* trouvent une réviviscence du thymus, une hypertrophie de la thyroïde et de l'hypophyse. *Thaon*, dans 4 cas de maladie d'Addison, trouve également un certain degré de prolifération cellulaire. *Delille* a étudié l'hypophyse dans deux cas intéressants. Le premier était celui d'une femme atteinte d'insuffisance surrénale aiguë à forme pseudo-péritonitique. On trouva une tuberculose surrénale bi-latérale, une hypertrophie de l'hypophyse avec formations adénomateuses. Dans le second cas, qui était un syndrome d'Addison classique, l'hypophyse présentait une congestion considérable avec prolifération cellulaire marquée.

Sclérodermie. — *Strümpell, Alquier* et *Touchard* constatèrent dans 2 cas de sclérodermie une légère sclérose hypophysaire. Plus récemment, *Roux* et *Laffond* (1) ont trouvé dans un cas l'hypophyse hémorragique, congestionnée, avec des éléments cellulaires rares à protoplasme peu différencié ; les auteurs émettent l'hypothèse d'une sclérodermie spéciale par insuffisance hypophysaire.

Myasthénie (*syndrome de Erb*). — *Fontanel* aurait rencontré chez une myasthénique un corps pituitaire volumineux et ramolli. Tilney a publié un cas paraissant typique, dans lequel la myasthénie bulbo-spinale débuta au commencement de la grossesse et entraîna la mort un mois

(1) Roux et Laffond : Sclérodermie et corps pituitaire. Revue neurologique, 1902.

après l'accouchement. *Marinesco*, chez une myasthénique a trouvé également une hyperplasie hypophysaire.

Diabète. — *Thaon* a noté chez deux tuberculeux atteints de diabète une hyperplasie hypophysaire.

Cette question des altérations hypophysaires au cours des diabètes emprunte un intérêt particulier, à ce fait qu'il existe des glycosuries d'origine exclusivement hypophysaire connues depuis longtemps, dans l'acromégalie, et qu'on a pu retrouver dans certains cas de tuberculomes hypophysaires. *Haushalter* et *Lucien, de Vecchi* et *Bolognesi* ont vu tous les deux coïncider un diabète avec une tuberculose hypophysaire.

Rosenhaupt a vu un cas de diabète coïncider avec une tumeur de l'hypophyse. Tout récemment, *Renon, Monier-Vinard* et *Delille* ont publié l'observation d'un malade qui aurait présenté des symptômes d'hyperfonction hypophysaire avec polyurie assez considérable.

Acromégalie. — L'état de l'hypophyse dans l'acromégalie a donné lieu à de nombreux travaux, des conclusions contradictoires. On sait que le plus habituellement l'hypophyse est hypertrophiée macroscopiquement ; mais la structure de sa tumeur étant très variable, des divergences nombreuses se sont produites sur sa signification pathogénique. Nous renvoyons, pour l'exposé de cette question qui mérite une étude spéciale, à la thèse récente de notre ami *Orhan* (1), qui, de l'examen critique des faits anatomiques et cliniques jusqu'ici apportés, a conclu au caractère primitif des lésions hypophysaires et à l'hy-

(1) Orhan : De l'acromégalie. Revue générale et étude critique. Thèse de Montpellier, 1910.

perhypophysisme initial dans l'acromégalie en voie de constitution.

Gigantisme. — L'hypophyse est également hypertrophiée chez les géants et aussi bien, semble-t-il, chez les géants infantiles que chez les géants acromégales. Les constatations histologiques de *Launois* et *Roy* montrent que la tumeur hypophysaire rappelle celle de l'acromégalie. Le mécanisme serait donc ici celui d'une hyperactivité hypophysaire à l'époque de la poussée ostéogénique. Mais ici encore, comme dans l'acromégalie, il faut tenir compte des lésions polyglandulaires associées.

Infantilisme. — Certains géants infantiles présentent une hypertrophie macroscopique de l'hypophyse.

Babinski a publié l'observation d'une jeune fille de 17 ans, dont les organes génitaux présentaient un aspect infantile et qui avait un épithélioma hypophysaire.

Vigouroux et *Delmas* ont cité l'observation d'un infantile de 42 ans, qui fut considéré toute sa vie comme un infantile hypothyroïdien, ses testicules étaient très atrophiés et très scléreux, son corps thyroïde était petit, légèrement fibreux et possédait des vésicules normales ; son hypophyse n'offrait aucune lésion à l'examen microscopique, mais il y avait une tumeur fibreuse calcinée de la tige pituitaire.

Hueter a trouvé à l'examen microscopique d'une naine des lésions tuberculeuses de l'hypophyse.

Raymond, chez un infantile de 17 ans, chétif et malingre, a trouvé une tumeur à la base de l'encéphale (adénome kystique), avec ostéite raréfiante des os de la selle turcique et disparition totale de l'hypophyse.

Cursching a également décrit deux cas d'infantilisme avec néoplasie hypophysaire.

Nazari a publié le cas d'un infantile arriéré, à l'autopsie duquel on trouva une tumeur kystique de l'hypophyse, une hypoplasie du corps thyroïde et des testicules avec persistance du thymus. Il y avait simultanément tuberculose pulmonaire et méningite tuberculeuse.

Dans tous ces faits, le rôle des lésions polyglandulaires associées n'a peut-être pas été suffisamment mis en lumière, et la signification fonctionnelle de l'état hypophysaire est encore difficile à préciser ; néanmoins, les documents de cet ordre prendront une importance considérable, surtout lorsque le même auteur aura pu en étudier un certain nombre.

Achondroplasie. — *Porak* et *Durant* trouvèrent l'hypophyse intacte dans deux cas, toutefois, *Parhon, Schunda* et *Zaplachta* auraient noté dans un cas d'achondroplasie fruste une atrophie scléreuse de l'hypophyse et du corps thyroïde.

Obésité. — La question des rapports susceptibles d'être établis, en l'état actuel de nos connaissances, entre l'obésité et les lésions hypophysaires sera étudiée plus longuement au chapitre de l'insuffisance hypophysaire ; nous y retrouverons certaines constatations anatomo-pathologiques dont la place était plutôt à côté des faits expérimentaux. De même, nous ne ferons pas une étude détaillée des lésions hypophysaires rencontrées dans le syndrome de Dercum (adipose douloureuse). Cette question a fait récemment l'objet d'une étude critique de notre ami *Poi-*

rier (1). Cette étude, à laquelle nous renvoyons, montre que l'adipose douloureuse, isolée au point de vue clinique par le savant neurologiste américain, correspond ordinairement à une hypergénèse des éléments cellulaires de l'hypophyse ; il ne s'agirait pas cependant d'un hyperhypophysisme fonctionnel au moins à une période avancée, et dans certains cas l'hypophyse se trouve transformée en une véritable tumeur à caractères malins, dépourvue de toute valeur sécrétoire.

Maladies nerveuses

Dans la paralysie générale, *Narboute* avait trouvé que le poids de la glande pituitaire était diminué. *Thaon* étudia l'hypophyse dans trois cas et conclut à une hyperactivité sécrétoire. *Schmiergeld* aboutit à des conclusions analogues.

Dans l'épilepsie, *Claude* et *Schmiergeld* trouvèrent 2 fois un hyperfonctionnement, 7 fois un hypofonctionnement et 6 fois l'aspect normal. Dans la migraine, *Deyl* a trouvé l'hypophyse hypertrophique. *Dialti* a étudié l'hypophyse dans un cas d'épilepsie et dans deux cas de démence précoce ; dans le premier, l'hypophyse était congestionnée et les vésicules du hile remplies de colloïde. Dans les deux autres, les lésions étaient différentes. L'hypophyse d'une démente précoce, morte d'un cancer thyroïdien avec métastase, était à peu près normale. Au contraire, une démente précoce, morte à 8 ans au cours d'une entérocolite, montra un état atrophique du lobe glandulaire, avec raréfaction des éléments chromophiles.

(1) Poirier : La maladie de Dercum (adipose douloureuse). Revue générale. Thèse de Montpellier, 1910.

D'autre part, si l'on envisage la question particulière des troubles mentaux en rapport avec une tumeur de l'hypophyse, quelques statistiques ont été tentées. *Schuster* qui a réuni 775 cas de néoplasies cérébrales avec troubles psychiques, trouve l'hypophyse intéressée dans 161 cas, après le cervelet, 82 cas, et le lobe frontal, 147 cas. *Boyce* et *Beadles,* sur 3.000 autopsies d'aliénés, signalent 20 tumeurs cérébrales, dont 6 hypophysaires. Enfin, qu'il nous suffise de mentionner l'importance et la fréquence des troubles psychiques associés à l'acromégalie et au gigantisme.

Maladies des organes hémato-poiétiques

Ce chapitre, appelé peut-être à devenir intéressant, manque totalement de constatations. *Dialti* l'a ouvert en étudiant l'hypophyse dans un cas de leucémie-myéloïde et dans une anémie pernicieuse à type de Biermer. Dans le premier cas, les vésicules du hile renfermaient une colloïde abondante, la glande était hyperhémiée et les éosinophiles rares. Dans le second, certaines parties du lobe glandulaire étaient en voie d'atrophie et contenaient des éléments cellulaires peu colorables.

En résumé, l'anatomie pathologique de l'hypophyse ne comporte guère jusqu'ici que des constatations isolées. Des recherches systématiques seront nécessaires encore pendant de longues années, pour contrôler les faits jusqu'ici rapportés et pour en dégager des conclusions générales susceptibles de servir de base à une opothérapie rationnelle. C'est surtout dans la pathologie nerveuse et mentale et en particulier dans l'étude des arrêts somatiques ou psychiques de développement, que ces recherches seront intéressantes.

CHAPITRE III

PHYSIOLOGIE

DONNÉES FOURNIES PAR L'ACTION EXPÉRIMENTALE DES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES

1° *Action sur l'appareil cardio-vasculaire.* — Depuis les recherches premières d'Oliver et Schäfer, on sait que l'injection d'extrait hypophysaire dans la circulation sanguine produit de l'hypertension. Un résultat discordant ayant été obtenu par Szymonowicz, lequel avait conclu à l'hypotension, Livon, Howell, de Cyon, s'attachèrent à l'étude de cette question. Livon vit que l'élévation de la tension était rapide avec ralentissement du pouls et grande intensité des battements du cœur. Cette première hypertension est suivie bientôt d'une légère hypotension, laquelle fait place bientôt à l'hypertension caractéristique. Howell fait des constatations de même ordre, mais note que les extraits du lobe postérieur sont seuls actifs au même titre que l'extrait total, et que le lobe antérieur glandulaire est totalement inactif. Ces conclusions diffèrent de deux points sur celles de Livon : 1° il trouve qu'une première injection donne en quelque sorte une immunité puisque une seconde injection n'est plus suivie d'effet ; 2° après section des pneumo-gastriques, il trouve encore le ralentissement du pouls et le choc énergique du cœur,

alors que pour Livon, après vagotomie double, l'hypertension se produit mais sans ralentissement et sans augmentation de l'impulsion cardiaque.

De Cyon injecte des extraits préparés par une technique spéciale, après ébullition ou dessiccation ; il pense de la sorte pouvoir distinguer dans l'hypophyse plusieurs substances actives, dont l'une, l'hypophysine, agit sur la force et le nombre de pulsations, et dont l'autre agit sur les vaso-constricteurs.

A partir de ces travaux fondamentaux, toute une série de recherches ultérieures ont précisé le mécanisme de l'action cardio-vasculaire de l'hypophyse.

Voici ce que l'on peut tirer de leurs conclusions parfois contradictoires. La substance pourvue d'activité physiologique se trouve dans le lobe nerveux ; elle fait défaut dans le lobe antérieur et, contrairement à l'opinion soutenue par Silvestrini, ne paraît pas représentée par les vésicules colloïdes de la région interlobaire. L'existence signalée par Schäfer et Vincent de deux substances, l'une hypertensive, l'autre hypotensive, dans le lobe nerveux, n'a pas été confirmée par les autres expérimentateurs.

L'action hypertensive générale coïncide avec une vaso-constriction spéciale dans certaines régions, courte dans la muqueuse nasale, un peu plus longue dans le larynx, très intense et persistante dans le corps thyroïde (Hallion et Carrion). A noter l'intérêt de ces derniers faits pour expliquer la disparition des battements du goître chez certains basedowiens, soumis à l'opothérapie hypophysaire. L'action sur le rein mérite quelques remarques ; elle est complexe : la vaso-constriction spéciale durant peu, est suivie d'une longue vaso-dilatation, avec diurèse abondante mise en évidence par Schäfer et Herring, et ces derniers

pensent que l'hypophyse aurait une action spécifique, stimulante, sur l'épithélium des reins.

Sur le mécanisme de cette action cardio-vasculaire de l'hypophyse, les auteurs sont en désaccord ; y a-t-il excitation du pneumo-gastrique ou bien action directe sur les ganglions du cœur et les vaisseaux périphériques ? Garnier et Thaon croient l'intégrité des pneumo-gastriques nécessaire pour obtenir les modifications rencontrées ; ils admettent que l'extrait agit sur les centres de ce nerf modérateur ; la plupart des physiologistes trouvent que l'extrait conserve ses propriétés après la section des vagues ou après leur paralysie par l'atropine. Schäfer et Swale Vincent croient même que dans ce cas l'hypertension est plus forte ; Hoppel, Livon, Salvioli et Carraro pensent toutefois que le ralentissement du pouls et le renforcemnt de la systole sont beaucoup moins marqués après vagotomie double préalable.

En résumé, l'extrait hypophysaire paraît bien agir sur les centres cardio-inhibiteurs, mais cette action paraît faible à côté de celle exercée sur la fibre musculaire lisse des vaisseaux. Livon l'a démontré le premier, que, lorsque l'hypertension est produite, l'excitation du pneumogastrique, qu'il soit intact ou que l'excitation porte seulement sur le bout supérieur sectionné, ne donne plus chez le lapin la chute de pression habituelle. Salvioli et Carraro croient pouvoir préciser le mécanisme d'action périphérique ; ils ont obtenu, en effet, les résultats habituels en injectant de l'extrait hypophysaire à des animaux sur lesquels la mœlle avait été sectionnée entre la quatrième et la cinquième cervicale; d'autre part, sur une patte séparée du reste du corps par une ligature très serrée, ils ont pu, après injection d'extrait hypophysaire dans les vaisseaux de ce segment, obtenir de la vaso-constriction.

Enfin, en respectant au cours de leur ligature la sciatique, ils ont trouvé que l'injection d'extrait hypophysaire dans la jugulaire n'entraînait qu'une vaso-constriction légère et tardive, d'où conclusions favorables à l'hypothèse d'une action directe sur les parois vasculaires plutôt qu'une excitation des centres vasomoteurs. Mais une question reste encore à résoudre. Cette action se produit-elle dans la fibre musculaire lisse proprement dite ou sur la terminaison nerveuse de cette fibre ? Les expériences d'Hembdon et d'Allen Cleghorn laissent toujours la question ouverte ; ces auteurs ont constaté que l'extrait d'hypophyse avait une action sur le cœur isolée, renforçant ses battements et diminuant leur nombre, on ne peut ici encore se prononcer pour savoir s'il y a excitation du muscle cardiaque ou de ses centres nerveux ganglionnaires.

Ces modifications fonctionnelles de l'appareil cardio-vasculaire sous l'influence de l'extrait hypophysaire étant connues, on pouvait se demander s'il n'existerait pas un athérome d'origine hypophysaire comparable à l'athérome d'origine surrénale. Baduel est le seul expérimentateur ayant conclu un pouvoir athéromisant de même ordre ; Etienne, Parisot n'ont obtenu en effet chez le lapin qu'une hypertrophie cardiaque, sans athérome, et des résultats également négatifs ont été signalés par Carraro, Hallion, Alquier, Renon et Dellile.

Pour terminer ce qui a trait aux rapports de l'hypophyse et de l'appareil cardio-vasculaire, il nous reste à dire quelques mots de l'hypothèse d'une action circulaire d'ordre purement mécanique développée par de Cyon ; la plupart des physiologistes l'ont d'ailleurs mise en doute. « Enfermée dans une cavité à parois rigides, situées elles-mêmes dans l'endroit le plus abrité de la boîte crânienne, se trouvant en communication avec le troisième ventri-

cule du cerveau, abondamment pourvu de vaisseaux sanguins avec une disposition toute particulière des veines, entourée en outre de puissants sinus veineux, l'hypophyse, dit M. de Cyon, est excessivement sensible aux fluctuations de la pression, soit du liquide cérébro-spinal, soit du sang. Toute pression exercée sur l'hypophyse se manifeste immédiatement par une brusque variation de la pression sanguine et par un notable ralentissement des battements cardiaques dont l'amplitude est considérablement augmentée. Ce ralentissement, dû à l'excitation des pneumogastriques, amène de son côté une notable accélération du sang à travers les vaisseaux thyroïdes. »

L'hypophyse deviendrait ainsi une sorte de régulateur de la pression sanguine intracrânienne ; il est assez curieux de noter que c'est le même rôle qui fût prêté autrefois au corps thyroïde. Cette hypothèse de de Cyon a contre elle toute une série de faits groupés par Livon, et en premier lieu des considérations d'ordre anatomique : la loge renfermant l'hypophyse affecte en effet des dispositions très variables suivant les espèces ; chez le rat, le chat et le chien, parmi les mammifères, la glande n'est nullement enfermée dans une cavité à parois rigides, il est impossible d'admettre qu'une disposition inconstante d'anatomie topographique puisse régir la physiologie d'une glande endocrine. En outre, les ablations ou cautérisations de l'hypophyse et même les hypophysectomies (Livon) n'entraînent pas les modifications circulatoires d'ordre mécanique. De Cyon s'est adressé à la méthode des excitations électriques pour appuyer son hypothèse d'une fonction mécanique circulatoire, et il aurait constaté chez le lapin que ces excitations accentuaient les modifications circulatoires (hypertension· ralentissement du pouls, augmentation d'énergie de la systole), déjà ob-

tenues à l'aide d'excitations mécaniques. En fait, il semble acquis aujourd'hui que l'électrisation de divers points de la surface inférieure du cerveau ou de la base du crâne donne des résultats identiques, même lorsque on a enlevé au préalable l'hypophyse. Biedl et Reiner, Ludena, Gaglio, Caselli et Collina attribuent les constatations de M. de Cyon à un défaut de technique ; lorsqu'on excite la glande pituitaire par compression ou par courant électrique, le stimulus s'irradie par l'intermédiaire du lobe postérieur jusqu'au centre du pneumogastrique.

Livon déclare que l'hypophyse est inexcitable, les excitations électriques bien localisées n'entraînant aucune modification ; les phénomènes signalés tiennent à des excitations portant sur les régions voisines. Après hypophysectomie et excitation, la partie antéro-supérieure de la loge hypophysaire donne de l'hypertension et celle de la région postéro-supérieure entraîne du ralentissement cardiaque avec renforcement des battements. On est donc autorisé, semble-t-il, en présence de tous ces faits, à considérer comme dénuée de vraisemblance l'hypothèse d'une fonction circulatoire purement mécanique de l'hypophyse. Cette dernière n'agit sur la circulation que par l'intermédiaire de son produit de sécrétion.

Action de l'extrait hypophysaire sur les fibres musculaires

Nous venons de voir que d'après Salvioli et Carraro, l'hypophyse aurait une action sur les fibres lisses du vaisseau ; dans un ordre d'idées analogue, Cramer a trouvé que l'extrait hypophysaire du bœuf dilatait la pupille des yeux de grenouilles énuclées. Il y aurait une action directe sur les fibres lisses dilatatrices de la pupille et cette action

serait distincte de la substance possédant le pouvoir diurétique. Des recherches récentes de divers auteurs tendent également à démontrer que l'hypophyse est susceptible d'agir de la même façon sur les fibres lisses de l'utérus et de la vessie.

Franckl-Hochwart et Frohlich signalent à ce propos que cette notion pourrait expliquer les troubles génitaux observés dans l'acromégalie ainsi que les troubles vésicaux observés dans certaines tumeurs hypophysaires.

Au point de vue thérapeutique, il paraît acquis par diverses observations cliniques que l'extrait hypophysaire peut donner de bons résultats lorsqu'il est indiqué d'augmenter l'excitabilité de l'utérus et de la vessie.

Action de l'extrait hypophysaire sur la nutrition générale.

On avait cru primitivement, à la suite d'Oswald, que le produit de sécrétion hypophysaire n'était pas susceptible de modifier les proportions d'azote et de phosphore éliminées ; depuis, on est arrivé à des conclusions contraires. L'extrait hypophysaire modifie le bilan de la nutrition ; mais de nouvelles recherches sont nécessaires pour mettre d'accord les expérimentateurs. Malcolm a obtenu des résultats contradictoires suivant qu'il employait l'extrait sec ou l'extrait des glandes fraîches. Thomson et Johnston ont trouvé que l'extrait hypophysaire (de cheval et de veau) augmentait le métabolisme chez le chien (augmentation de l'azote de l'urée, des phosphates) ; d'autre part, à la suite de l'ingestion d'extrait hypophysaire le poids de l'animal diminue tout d'abord, mais au bout d'un certain temps, il y aurait récupération et même augmentation. C'est ainsi que Delille a vu chez des la-

pins, au bout de 14 mois de traitement, apparaître une adipose remarquable.

Action de l'extrait hypophysaire sur le développement somatique

Caselli inaugura ces recherches avec l'hypophyse de bœuf qu'il faisait macérer pendant vingt-quatre heures dans du sérum physiologique glycériné à poids égal, pour étudier l'influence sur le développement de l'organisme. Il pratiqua sur de jeunes lapins et sur de jeunes chiens des injections sous-cutanées de 1 à 2 centimètres cubes pendant 2 à 4 mois. Les résultats ne furent pas très favorables, dans quelques rares cas il y eut un peu de retard de développement.

Cerletti, ensuite, a entrepris des expériences semblables. Le maximum d'activité devant coïncider avec la période de développement, il a employé des hypophyses de jeunes agneaux ; il est assez curieux de noter qu'il n'a obtenu que des phénomènes de retard particulièrement visibles au niveau des os longs. C'est surtout le développement des zones épiphysaires qui s'est trouvé amoindri.

Toxicité et pouvoirs antitoxiques. — La toxicité de la substance hypophysaire fraîche ou à l'état d'extrait doit être considérée comme très faible. Ce fait, qui résultait des recherches premières de MM. Mairet et Bosc, a été confirmé par l'ensemble des travaux ultérieurs ; et MM. Mairet et Bosc employèrent les hypophyses de bœuf, qu'ils administrèrent aux lapins par diverses voies (intra-veineuse, sous-cutanée, péritonéale, stomacale), sous forme d'extraits ou de macérations glycérinées ; les injections sous-

cutanées donnèrent lieu seulement à une hyperthermie passagère se produisant 2 heures après l'injection ; il n'y eut pas d'autres effets. Par voie intra-péritonéale, les troubles furent plus marqués (affaissement du train postérieur, ralentissement de la respiration et du cœur), mais se dissipèrent assez rapidement. Par injection intra-veineuse, on observa du myosis, de la tachycardie, de l'affaissement et de l'hyperthermie. Les injections à hautes doses (2 à 4 hypophyses) provoquèrent des troubles gastro-intestinaux avec albuminurie. La conclusion la plus intéressante est que l'ingestion répétée d'hypophyse à dose modérée n'entraîna aucun phénomène particulier ; signalons toutefois que par voie sous-cutanée on eut un peu d'amaigrissement et une légère hyperthermie.

Ces recherches fondamentales de MM. Mairet et Bosc n'ont pas été infirmées par les travaux postérieurs, alors que Schäfer et Swale Vincent obtenaient en 1899 par injection sous-cutanée d'extrait pituitaire chez les petits mammifères des symptômes paralytiques analogues à ceux obtenus avec l'extrait surrénal. Thomson et Jonhston (1906) ne reconnaissaient après ingestions prolongées d'hypophyse de bœuf à des chiens qu'une légère diminution du poids du corps. Conti et Curti (1906) vérifièrent l'opposition déjà établie au point de vue physiologique entre les extraits du lobe nerveux et du lobe glandulaire ; ils conclurent que l'ingestion du lobe postérieur était très toxique en particulier chez le lapin, où la mort survenait par asystolie.

Les extraits du lobe glandulaire, quoique beaucoup mieux supportés, pourraient cependant amener à forte dose la mort par insuffisance cardiaque.

Garnier et Thaon étudièrent surtout les variations de la

toxicité suivant que l'extrait a été préparé depuis un temps plus ou moins long.

Salvioli et Carraro, dont les recherches poursuivies sur un nombreux matériel (chat, lapin, chien), ont une importance considérable, démontrèrent que, contrairement à certaines conclusions de Conti et Curti, les extraits hypophysaires ne possédaient pas une toxicité suffisante pour menacer la vie de l'animal, même à forte dose ; d'après eux, l'extrait du lobe glandulaire peut être injecté dans les veines en quantité considérable et sans accident ; le lobe nerveux, par contre, est assez toxique, les injections sont suivies d'apathie, de somnolence avec fatigue ou parésie du train postérieur ; mais ces phénomènes, fait capital, disparaissent rapidement.

D'ailleurs, récemment (1908), Carraw vient de reprendre cette étude en opérant précisément avec les extraits du lobe postérieur du bœuf injecté au lapin par voies diverses. Ils confirment à nouveau que les injections sous-cutanées et intra-péritonéales n'entraînent aucun trouble fonctionnel durable, alors que la méthode intra-veineuse s'accompagne assez souvent de dyspnée, de convulsions avec émission d'urines et de matières fécales. La diminution de poids est la règle dans la plupart des cas.

Une conclusion d'importance pratique considérable est la suivante : l'extrait d'un lobe postérieur de bœuf en injection intra-veineuse tue le lapin, alors qu'au contraire on peut injecter quotidiennement et pendant très longtemps et sans troubles généraux un demi-lobe postérieur par voie veineuse, ou trois quarts de lobe postérieur par voie péritonéale.

Les recherches de Mazay (1908) ont montré que la toxicité était plus forte pour l'hypophyse des animaux jeunes que pour celle des animaux adultes. Il a vérifié l'accoutu-

mance aux injections répétées qui avait été démontrée par Salvioli et Carraro.

Etienne et Parisot (1908) ont constaté à nouveau cette accoutumance.

Plus récemment encore, Renon et Delille ont expérimenté l'action de l'extrait hypophysaire par voie péritonéale ; ils confirment la très faible toxicité des extraits du lobe nerveux et l'innocuité presque absolue de l'extrait du lobe antérieur.

Allion et Alquier (1908), ayant employé des doses trop considérables, ont observé chez le lapin des morts spontanées à la suite d'une ingestion prolongée. Il résulte de l'ensemble de ces constatations que la toxicité de la substance hypophysaire est minime même par voie intra-veineuse lorsqu'on l'emploie à doses modérées. Il y a donc à ce point de vue une différence complète déjà soulignée par Delille avec les effets extrêmement nocifs de l'adrénaline et des extraits surrénaux.

Pouvoir antitoxique de l'hypophyse. — La physiologie pure n'a pas apporté sur ce point des données aussi intéressantes que l'anatomie pathologique, comme nous le verrons plus loin. Delille a répété avec l'hypophyse les expériences déjà faites antérieurement par Oppenheim à l'aide des surrénales ; après avoir préparé des extraits hypophysaires frais et secs, il les a mélangés avec des substances toxiques qu'il injectait à des animaux. Il n'a pas obtenu de conclusions nettes ; de même il a cherché, mais sans résultat, à voir si l'extrait hypophysaire était susceptible de modifier les propriétés actives du sérum (alexines, opsonines).

Action des extraits hypophysaires combinés. — Nous passerons très rapidement sur ce chapitre, car il ne nous

paraît pas devoir donner au moins actuellement des résultats appréciables dans l'étude de l'hypophyse.

En injectant simultanément, comme l'ont fait Conti et Curti, puis Renon et Delille, des extraits combinés de plusieurs glandes vasculaires sanguines ; il est évident qu'on doit obtenir des résultats tout différents de ceux produits par l'emploi d'un extrait unique ; mais l'interprétation n'en est que plus complexe. Nous ne sommes pas peut-être assez fixés encore sur l'étude analytique des produits de sécrétion des diverses glandes endocrines pour avoir recours à des méthodes synthétiques. Qu'il y ait des associations synergiques et que l'opothéraphie doive s'en inspirer, le fait n'est pas douteux; mais il est peut-être encore prématuré de penser que nos essais d'association synergique peuvent être superposés à la synergie effective mais encore mal connue des glandes endocrines. Certains de leurs produits sont encore trop mal connus en eux-mêmes au point de vue de leur origine propre (hypophysine, adrénaline), pour qu'on puisse déjà songer à utiliser leurs associations aux réactions réciproques.

Données fournies par la méthode des excitations fonctionnelles. — Nous avons vu plus haut que, contrairement à certaines hypothèses de de Cyon, démontrées inexactes par Livon, les excitations mécaniques de l'hypophyse ne devaient pas être retenues actuellement comme importantes. Nous avons vu qu'il en était de même pour les excitations électriques, de sorte que les seuls faits d'excitation fonctionnelle susceptibles d'être utilisés ici sont ceux qui ont suivi les intoxications expérimentales. Thaon a constaté que les injections de pilocarpine produisent chez le lapin un état d'hyperfonctionnement hypophysaire manifesté par certaines modifications cellulaires (cellules volu-

mineuses fortement colorées, granuleuses, groupées en travées épaisses).

Gemelli, qui a étudié l'action des toxines bactériennes et des poisons divers, est arrivé à des résultats semblables, hyperfonctionnement et hyperplasie cellulaire. Pour lui c'est la preuve du rôle antitoxique de l'hypophyse qui réagit aux infections et dont l'activité secrétoire augmente.

Le vrai moment de l'hyperactivité est avant la mort ; si l'on poursuit jusqu'à la mort il y a épuisement de l'organe. Ces phénomènes se produisent aussi bien dans les infections aiguës que dans les intoxications chroniques, comme la ligature de l'uretère, la stricture de l'intestin, ainsi que Guerrini l'a constaté.

Guerrini a utilisé le sérum d'anguille et la toxine diphtérique. Les modifications cellulaires apparaissent dans l'hypophyse après la septième ou la huitième injection toxique chez le cobaye ; la présence de nombreuses karyokinèses dans les cellules chromophiles traduit l'hypertrophie fonctionnelle. La réaction est surtout marquée dans les intoxications chroniques ou prolongées. Il n'est ainsi pas douteux que l'hypophyse présente des modifications fonctionnelles au cours des états qu'on décrit actuellement sous le nom d'intoxication. Ces faits impliquent-ils de sa part une action antitoxique directe ? Nous avons vu qu'elle n'avait pas été vérifiée *in vivo* ; qu'il nous suffise d'indiquer qu'il y a là une question de terminologie, liée à l'évolution inévitable des idées biologiques et médicales sur les toxines et les antitoxines.

Données fournies par les hypophysectomies. — Nous essayerons de dégager ce chapitre de toutes les considérations historiques qui l'encombreraient.

On doit considérer tout d'abord comme une notion bien

acquise que l'hypophysectomie totale entraîne infailliblement la mort à bref délai.

1° *Incompatibilité de l'hypophysectomie totale avec la survie de l'animal.* — Paulesco avait trouvé que les animaux chez lesquels on pratiquait l'hypophysectomie totale mouraient généralement vingt-quatre heures après (chien) ; la gravité de l'intervention a été confirmée par les autres expérimentateurs, en particulier Livon, Reford et Cushing (1).

Toutefois Gemelli aurait réussi à produire chez la grenouille et chez le chat des hypophysectomies totales n'ayant pas été suivies de mort même à longue échéance et les troubles notés après l'intervention se bornèrent à de la polyurie avec polydypsie ou encore à une hypothermie passagère de 4 heures. Gemelli (2) a conclu de ses expériences que l'hypophyse n'est nullement indispensable à la vie.

Les constatations de l'auteur italien paraissent jusqu'ici isolées, et des recherches confirmatives sont nécessaires avant de pouvoir infirmer la notion bien établie, en particulier chez le chien, des suites rapidement mortelles de l'hypophysectomie totale. Les récentes expériences de Croppe, Harvey, Cushing et John Hosmans ont à nouveau précisé mes opinions sur ce point ; elles ont abouti à une remarque intéressante, à savoir que la durée de la survie

---

(1) Reford and Cushing : Is the pituitary gland essential to the maintenance of life ? John Hopkins Hosp. Bull. 1909, t. 20.

(2) Gemelli : Ulteriore contributo alla fisiologia dell' ipofisie ; Sonderabdruch : ans Folia neurobiologica, 1908, H. E. Hekma, Groningen, Also ; Sur la fonction de l'hypophyse. Arch. ital. de biol., 1908.

était beaucoup plus longue chez les jeunes animaux que chez les adultes (2 à 3 jours, dans le premier cas ; 11 jours en moyenne dans le second). Ces résultats différents tiennent à des causes qui nous échappent encore ; on peut supposer que les phénomènes de compensation du côté des autres glandes endocrines s'effectuent plus facilement chez les jeunes, ou peut-être qu'il y a chez eux persistance et réveil d'activité plus facile, les hypophyses accessoires de la région pharyngienne, qui sont connues depuis quelques années et qui viennent d'être récemment l'objet du travail considérable d'Haberfeld (1) ; mais ce seraient là des inductions toutes hypothétiques.

Quoi qu'il en soit de cette différence de réaction entre les animaux jeunes et les adultes, il faut considérer comme une notion bien établie au point de vue des applications physiopathologiques chez l'homme que l'hypophysectomie totale est toujours suivie de mort assez rapide.

Mais, alors que Paulesco n'avait pas pu relever un ensemble symptomatique constant à la suite des hypophysectomies totales destinées à être mortelles, les physiologistes américains sont parvenus à constituer un syndrome d'insuffisance à peu près constant (cachexia hypophyseopriva, apituitarisme), dont les éléments n'avaient été que partiellement prévus ou rassemblés avant eux (irritabilité, asthénie, hypothermie, asthénie parfois extrêmement marquée, ralentissement de la respiration qui prend le type diaphragmatique ; arythmie avec affaiblissement du pouls, tremblements, contractures et convulsions, anesthésie à la douleur et coma terminal, position caractéristique en re-

(1) Haberfeld : Die Rachendachhyophyse, etc. Beit. Z path. anat. u. Z. allg. Path., 1910.

ploiement du train postérieur) ; il était nécessaire pour constituer ce tableau de disposer d'un nombre considérable d'interventions et de pouvoir exclure par une technique minutieuse la production de certaines complications telles que hémorragie, méningite, etc., susceptible de fausser la statistique et l'interprétation des faits expérimentaux.

Mais, à côté de ce syndrome d'insuffisance hypophysaire aiguë post-opératoire, d'autres conclusions plus intéressantes peut-être au point de vue de la nature des fonctions hypophysaires ont été apportées par l'étude des hypophysectomies incomplètes avec longue survie.

2° *L'hypophysectomie subtotale entraîne un syndrome d'insuffisance hypophysaire prolongée.* — Voici ce que pensait Paulesco des résultats de l'hypophysectomie partielle : « L'insuffisance du fonctionnement de l'hypophyse à la suite de l'hypophysectomie totale ou presque totale ne se manifeste par aucun symptôme particulier ou caractéristique, et, dans les cas de survie prolongée, il ne se produit aucun trouble trophique appréciable au niveau des extrémités (museau, membres). »

Malgré l'autorité de leur auteur, ces conclusions ne sauraient être maintenues aujourd'hui ; elles sont en effet démontrées inexactes par d'autres expériences ayant entraîné l'apparition de troubles généraux persistants de gravité variable. Les physiologistes spécialisés sur la question et ayant réussi à entraîner consécutivement à une lésion hypophysaire des troubles généraux de natures diverses susceptibles d'être rapportées à un syndrome d'insuffisance hypophysaire, sont peu nombreux ; mais l'examen de leurs faits paraît assez probant pour qu'on puisse s'attendre à des confirmations ultérieures.

Le premier résultat positif est celui de Livon (1) qui présenta en 1908 un chien chez lequel une hypophysectomie subtotale avait entraîné l'apparition d'une obésité généralisée avec asthénie, chute des poils, etc. La survie fut de 8 mois, et après autopsie, l'examen anatomo-pathologique montra des lésions très intéressantes des diverses glandes vasculaires sanguines ·

Lobe glandulaire de l'hypophyse en voie de régénération lente. Néoformation d'aspect adénomateux, grâce à la persistance d'un fragment demeuré intact dans la selle turcique ; atrophie à peu près complète du corps thyroïde, hyperplasie très marquée des capsules surrénales, surtout prononcée au niveau du cortex, lésions dégénératives localisées au foie.

L'étude anatomo-physiologique de ce fait expérimental sera prochainement l'objet d'un travail avec figures. Il représente chronologiquement la première démonstration : 1° de l'apparition d'un syndrome d'insuffisance hypophysaire prolongé après hypophysectomie subcomplète ; 2° du pouvoir de régénération anatomo-physiologique du lobe glandulaire après lésions locales destructives.

Presque simultanément, Crowe, Cuhsing et Homans (2)

---

(1) Livon : Réunion Biologique de Marseille, 1908. Nous devons à l'obligeance de MM. Livon et Peyron les renseignements relatifs à l'état des glandes vasculaires sanguines de ce chien.

(2) Voici la liste des publications de ces auteurs qui nous est actuellement connue : 1° Effects of Hypophysal Transplantation Following Total Hypophysectomy in the canine, 1909 ; 2° The Hypophyses cerebri, Clinical aspects of Hyperpituitarism and of Hypopituitarism, 1909 ; 3° Partial Hypophysectomy for Acromegaly with Remarks on the Function of the Hypophysis, 1909. The Function of the pituitary Body, 1910.

Le mémoire d'ensemble a paru dans les Bulletins de Johns Hopkins Hospital, mai 1910. Experimental hypophysectomy (From the Huntercain Laboratory of Experimental Medecine).

qui commençaient à aborder la chirurgie expérimentale de l'hypophyse, publiaient des résultats analogues ; et ils ont pu, au cours de longues recherches poursuivies depuis cette époque à l'aide d'un matériel considérable, confirmer et développer les notions déjà contenues dans le fait initial de Livon. Il convient de souligner la minutie de la technique opératoire qu'ils ont suivie et pour les détails de laquelle nous renvoyons à leurs mémoires développés ; en outre, pour être mieux fixés sur le degré total ou partiel de l'ablation hypophysaire, ils ont procédé systématiquement à l'examen histologique de la selle turcique après autopsie de leurs animaux ; ce que beaucoup des auteurs précédents avaient négligé de faire. Ils ont groupé en plusieurs séries le nombre des faits expérimentaux, qui est considérable :

a) La première série comprend les cas d'hypophysectomie totale dont nous avons indiqué précédemment les suites toujours mortelles au bout d'une durée variable. Il convient de noter que pour essayer de vérifier les résultats obtenus par Gemelli, les auteurs ont pratiqué une série d'hypophysectomies sur le chat par la voie buccale ; ils n'ont pas obtenu la survie annoncée par Gemelli ; nous verrons plus loin les caractères du tableau clinique d'insuffisance pituitaire aiguë présenté par les animaux en expérience. *b*) Une autre série de faits comprend : les cas d'ablation totale du lobe glandulaire avec intégrité du lobe nerveux (Table V des auteurs). Les auteurs crurent la réaliser dans neuf cas ; en réalité, la vérification histologique montra que dans trois seulement l'ablation du lobe antérieur avait été complète ; *or, le résultat clinique fut le même qu'après hypophysectomie totale des deux lobes : même tableau d'insuffisance hypophysaire aiguë avec mort rapide.* *c*) Une autre série comprend les cas dans lesquels

l'ablation a intéressé le lobe postérieur en totalité, mais en laissant intact le lobe glandulaire ; il y a trois cas de cette catégorie ; les animaux ne présentèrent aucun symptôme spécial constant, sauf de l'érotomanie et des convulsions dans un cas. On les sacrifia quelques semaines ou quelques mois après l'intervention et l'examen anatomo-pathologique ne montra pas ces lésions généralisées de l'appareil endocrine que nous retrouverons plus loin ; à noter seulement des lésions dégénératives du foie.

d) Un quatrième groupe comprend les cas d'ablation incomplète du lobe glandulaire. On peut y reconnaître d'ailleurs deux séries de faits, suivant que le lobe postérieur a été laissé en place ou au contraire extirpé. Les auteurs ont pratiqué 6 hypophysectomies du premier type et 12 du second.

Les résultats physiologiques éloignés sont d'ailleurs assez uniformes : les animaux ayant subi ces interventions ont survécu, en présentant une adiposité remarquable par son intensité et l'intégrité des extrémités des membres notée dans plusieurs cas. Ils ont eu de la polyurie, de la glycosurie permanente ou transitoire de la frigidité sexuelle, accompagnées d'atrophie des organes génitaux externes. L'hypothermie a été parfois notée ; plus souvent on a eu la chute des poils et des œdèmes.

Les animaux en expérience sont devenus le plus souvent apathiques, plus rarement irritables. Chez les sujets jeunes, les organes génitaux sont restés à l'état infantile. C'est ce même ensemble de symptômes qui s'est trouvé réalisé dans l'expérience antérieure de Livon.

e) On pourrait ranger dans un groupe à part, bien qu'ils appartiennent à des séries distinctes, les faits dans lesquels on a utilisé, pour combattre les conséquences de l'hypophysectomie, les injections d'extrait hypophysaire ainsi

que les greffes d'hypophyse. Il semble bien que les greffes ou extraits, employés à la période post-opératoire, aient atténué ou fait disparaître les symptômes d'insuffisance ; toutefois, les animaux n'ont pas été suivis assez longtemps pour qu'on puisse se prononcer sur la valeur du résultat thérapeutique.

Les auteurs ont préféré sacrifier les animaux assez tôt pour pouvoir observer les modifications subies dans le tissu des greffes. Ces dernières avaient été implantées le plus souvent dans les muscles ou dans les méninges ; ils insistent sur l'état d'activité de la périphérie du tissu greffé, contrastant avec les aspects bientôt dégénératifs de la partie centrale. A noter dans un cas, chez un animal jeune, la production d'un syndrome tardif d'insuffisance coïncidant vraisemblablement avec l'atrophie de la greffe, et qui céda à une greffe nouvelle immédiatement pratiquée.

D'autre part, l'étude anatomo-pathologique a donné dans toute cette série d'hypophysectomies subtotales, des résultats particulièrement intéressants et assez homologues.

Le lobe glandulaire de l'hypophyse offre des tendances à une régénération progressive de ses éléments épithéliaux en même temps qu'on note le passage en nombre plus considérable qu'à l'état normal des éléments de la zone interlobaire dans le lobe nerveux.

Nous avons indiqué précédemment, dans notre chapitre histologique, comment devaient être interprétées les formations dites *corps énigmatiques* ou *corps hyalins* de la neurohypophyse ; nous avons vu qu'elles représentaient un produit de sécrétion se rattachant à la substance colloïde et traduisaient ainsi l'activité, simultanément l'activité des éléments glandulaires de la zone interlobaire, le pouvoir d'absorption de la neuro-hypophyse. L'accroisse-

ment de leur nombre dans le moignon de l'hypophysectomie incomplète avec phénomènes de régénération, vu à l'origine par Livon, observé dans l'hypophyse après thyroïdectomie par H. Fring, retrouvé par les expérimentateurs américains, constitue un argument en faveur du passage du produit de sécrétion du lobe glandulaire dans le lobe nerveux (1).

Mais aucun des auteurs étrangers n'a pu tenir compte, pour apprécier l'intensité des phénomènes de régénération ou de sécrétion de la zone interlobaire, de la notion récente des phénomènes nucléaires de sécrétion. Un dernier groupe d'observations comprend les cas dans lesquels a été réalisée la simple séparation des deux lobes, c'est-à-dire la rupture de leurs connexions vasculaires. On sait la gravité attachée par Paulesco à cette intervention ; d'après lui, en effet, ses conséquences physiologiques et sa gravité n'étaient pas moindres que celles d'une hypophysectomie, et sur 6 animaux, il l'avait vu suivie de mort dans tous les cas.

Les expérimentateurs de Johns Hopkins-Hospital ont pratiqué 5 interventions de ce genre et n'ont observé que dans 2 cas le tableau de l'insuffisance hypophysaire aiguë ; au point de vue anatomo-pathologique, ils ont observé des phénomènes dégénératifs de nature et de degré divers dans le lobe glandulaire. Nous avons l'impression que cette intervention, dont l'idée revient à Paulesco, devrait être l'objet d'une étude spéciale au point de vue des lésions dégénératives consécutives ; il serait intéressant de suivre les tendances évolutives du lobe glandulaire et notamment

(1) Livon et Peyron : Sur les pigmentophores du lobe nerveux de l'hypophyse. Compte Rendu, Société de Biologie, 1911.

la disparition des phénomènes nucléaires de sécrétion après la rupture des connexions interlobaires.

Telle est rapidement résumée la série des diverses notions que la pathologie générale de l'hypophyse reçoit de la physiologie. Nous avons laissé de côté la question des sérums hypophysotoxiques, ouverte par les recherches de Masay (1), *parce que l'action d'un tel sérum n'a pas encore été confirmée.*

Dès maintenant, notons l'intérêt qui paraît se dégager des méthodes de recherches, employant corrélativement les notions fournies par l'histologie fixe de l'hypophyse par les données expérimentales et par l'anatomo-pathologie humaine.

Une telle synergie dans les méthodes de recherches a déjà donné à l'Ecole de Lille (Curtiss. Laguess, Gellé) les beaux résultats que l'on sait pour la pathologie générale de la glande endocrine du pancréas ; on est en droit d'espérer, qu'appliquée à la glande hypophysaire, elle permettra après la longue phase des investigations analytiques, de passer à celle des conclusions synthétiques, source elle-même de points de vue nouveaux.

---

(1) Masay : L'hypophyse, thèse de l'Université libre de Bruxelles 1908.

CHAPITRE IV

RÉSULTATS CLINIQUES DE L'OPOTHÉRAPIE HYPOPHYSAIRE

L'action des extraits hypophysaires chez l'homme ne paraît pas avoir suscité jusqu'ici des études complètes ou prolongées, malgré les progrès récents de la physio-pathologie hypophysaire. En effet, antérieurement à la période contemporaine, les seules tentatives dont on trouve mention sont celles de MM. *Marie* et *Marinesco* (1895) (ingestion de substance pituitaire à des acromégaliques) ; de MM. *Mairet et Bosc* (1896) (épilepsie). En 1900, *Caselli* emploie cette médication chez deux malades atteints de lypémanie ; en 1906, les expériences physiologiques et les essais cliniques de *Rénon* et *Delille* ouvrent toute une série de recherches faites par de nombreux auteurs dans des cas assez divers ; mais il faut reconnaître que *Rénon* et *Delille*, d'une part, *Lévi* et *de Rotschild*, d'autre part, sont les seuls qui poursuivirent ces recherches d'une façon systématique.

Nous examinerons d'abord quels résultats ont été obtenus dans la médication anti-infectieuse :

Fièvre typhoïde. — *Rénon* et *Delille* auraient observé dans de nombreux cas, à la suite de l'opothérapie hypophysaire, le relèvement de la tension artérielle, passant

de 12/14 à 15/20, le ralentissement du pouls tombant de 140/130 à 110/90 ; la chute de la température pendant la période d'infection hypophysaire ; l'abondance de la diurèse, la rapidité de la convalescence.

Les effets heureux sont particulièrement nets à leurs yeux dans les fièvres typhoïdes avec complications cardiaques.

Par contre, *Parisot,* qui expérimentait de son côté la médication hypophysaire, dans 7 cas n'aboutit pas à des résultats aussi favorables ; il reconnaît l'augmentation de la diurèse, nie le ralentissement du pouls et ne constate qu'une hypertension passagère ou peu marquée.

Diphtérie. — L'extrait hypophysaire a été employé sans accident par *Rénon* et *Delille* ; il y aurait eu amélioration du pouls et de la tension artérielle ; mais ici il est évidemment difficile de faire la part réciproque de ce qui revient à l'extrait et à la sérothérapie anti-diphtérique.

Erésypèle. — Des réserves analogues doivent être faites sur les constatations des mêmes auteurs, en raison de l'évolution habituellement favorable de l'affection.

Pneumonie. — *Rénon* et *Dellille* ont obtenu les mêmes effets cardio-vasculaires favorables, mais ici encore il est difficile d'interpréter les effets thérapeutiques en raison de l'existence habituelle d'une polyurie spontanée au moment de la crise ; d'ailleurs, les auteurs ont eu 3 cas de mort sur 4 pneumonies graves.

Grippe. — Dans deux cas graves de congestion pulmonaire grippale chez des vieillards, *Rénon* et *Delille* signalent des effets favorables, en particulier une amélioration de l'asthénie.

Broncho-pneumonie. — Constatations analogues des auteurs précédents : Toutefois, dans un cas, l'hypophyse n'aurait eu qu'un effet douteux, renforçant la contraction cardiaque sans augmenter la tension.

Tuberculose. — Rénon et *Delille* ont apporté 6 observations ; il s'agissait de tuberculeux avancés chez lesquels l'opothérapie a amélioré l'état cardio-vasculaire sans modifier l'état général ni l'évolution. Parisot, dans 18 cas de tuberculose pulmonaire, arrive aux mêmes conclusions.

Cardiopathies. — Rénon et *Delille* ont utilisé dans les cardiopathies aiguës et chroniques les extraits des divers lobes. Ils déclarent avoir vu des résultats absolument défavorables dans les affections aortiques pour lesquelles l'hypertension est, en effet, la règle ; il y eut même de graves accidents d'*angor pectoris*.

Dans les affections mitrales et dans les myocardites à la période d'hyposystolie, les résultats furent plus favorables. La tension artérielle fut augmentée et la diurèse rétablie. L'arythmie fut peu modifiée ; diverses tachycardies furent améliorées.

Parisot conclut de ses recherches que l'opothérapie pituitaire a peu d'effet dans les cardiopathies valvulaires et offre au contraire des avantages dans les myocardites.

Syndromes dus à des lésions des glandes endocrines.

Maladie de Basedow.

Nous avons vu précédemment qu'on avait rencontré, dans certains cas de maladie de Basedow, une lésion atrophique de l'hypophyse ; *Rénon* et *Delille* ont essayé l'opothérapie hypophysaire dans plusieurs cas ; au bout de plusieurs jours, ils ont vu la tension sanguine se relever

et les symptômes fonctionnels s'atténuer ; le goître diminue peu, l'exophtalmie rétrocèderait. Mais aussitôt qu'on cesse l'opothérapie, tous les phénomènes morbides reparaissent et s'aggravent. *Parisot* a également observé 3 cas soumis à l'opothérapie et paraît avoir obtenu des améliorations considérables et durables.

Insuffisance surrénale. — *Trérotoli,* chez un addisonnien, a constaté, après chaque injection d'extrait du lobe postérieur, une légère élévation de tension.

Insuffisance ovarienne. — Il existe peu de documents cliniques probants ; l'hypertension étant fréquente après la ménopause, l'extrait hypophysaire serait plutôt nocif. *Rénon et Delille* auraient obtenu d'excellents résultats de l'opothérapie associée hypophyso-ovarienne.

Acromégalie. — Nous renvoyons à la thèse d'*Orhan* pour ce qui concerne la valeur de l'opothérapie hypophysaire dans ce syndrome ; on verra qu'elle est rationnellement contre-indiquée en raison de l'état initial ou causal d'hyperhypophysisme dans l'acromégalie. Il semble bien que la plupart des auteurs ayant expérimenté l'opothérapie dans des acromégalies en voie de développement, ont obtenu des effets nocifs et une accentuation des symptômes ; c'est ce que constatèrent en particulier *Rénon* et *Delille* ; mais par contre, il y a lieu de rechercher les indications de cette opothérapie lorsque l'hyperhypophysisme initial a disparu ; c'est-à-dire dans les acromégalies constituées ou anciennes, et surtout dans celles qui paraissent s'accompagner d'hyperthyroïdie.

Maladies dystrophiques.

Maladie de Parkinson. — *Parhon* et *Uréchia* ont employé l'opothérapie dans un cas de syndrome de Par-

kinson ancien ; ils ont noté l'atténuation de certains symptômes gênants, tels que la transsudation, la soif, les sensations de chaleur, la tachycardie et l'hypotension. *Delille,* dans un cas, a obtenu des résultats analogues ; par contre, dans ses deux observations, la rigidité musculaire ne paraît pas avoir été influencée.

Myasthénie. — Vincent et *Delille* ont traité par l'opothérapie hypophysaire un cas de myasthénie bulbo-spinale grave ; ils ont employé l'opothérapie associée hypophyso-ovarienne. La tension sanguine a été augmentée et l'asthénie considérablement diminuée.

De même, *Parhon* et *Uréchia* auraient obtenu une amélioration très accentuée d'un cas de myasthénie bulbo-spinale.

A rapprocher des observations précédentes un autre cas d'amélioration notable d'une myopathie atrophique progressive par l'opothérapie hypophysaire (*Levi* et *de Rothschild*).

Arrêts de développement. — Levi et *de Rothschild* ont présenté à la Société de neurologie, le 7 février 1907, trois enfants arriérés que l'opothérapie hypophysaire avait très améliorés. De même, *de Cyon* a vu un cas d'infantilisme avec gigantisme considérablement amélioré.

Obésité. — Les résultats de l'opothérapie seraient particulièrement intéressants à étudier ici, puisque nous avons exposé plus haut les raisons physiologiques qui permettent de rattacher certaines obésités à une insuffisance hypophysaire ; malheureusement, les documents cliniques sont peu nombreux. *Laufeld, Elschning, Fleischer,* etc., ont obtenu de bons résultats dans les dystrophies adiposo-génitales ; dans la maladie de Dercum, les effets parais-

sent avoir été peu marqués ou nuls ; nous renvoyons à la thèse de *Poirier* pour l'interprétation théorique de ces faits. Les mauvais résultats de l'opothérapie hypophysaire dans le syndrome de Dercum seraient peut-être en rapport avec l'existence au début d'une phase d'hypergenèse hypophysaire.

Etats nerveux et mentaux.

Les documents récents sont encore plus rares ici. MM. *Mairet* et *Bosc* n'ont pas obtenu un résultat favorable chez les épileptiques ; l'opothérapie ne diminue pas le nombre des attaques et provoque souvent des accès délirants.

Caselli a employé l'opothérapie dans deux cas de lipémanie, avec amélioration progressive de leur état psychique. *Soler* et *Chartier* ont traité de la même façon 9 cas d'accidents mentaux divers. Voici leurs conclusions : « *L'opothérapie hypophysaire, dans tous les cas, a donné des résultats qui ont été déjà signalés : relèvement de la tension artérielle, diminution de la rapidité du pouls, suppression des sueurs profuses, amélioration de l'asthénie. Au point de vue psychique, elle a nettement pour effet, dans ces cas en particulier, de faciliter la synthèse de perception et l'associaion des idées, de diminuer la lenteur des réactions volontaires et d'améliorer la mise en train des diverses opérations mentales. Associée à l'ocréine, l'hypophyse a régularisé l'action excitative de la première.* »

Que conclure de ces essais encore peu nombreux ? Il nous paraît difficile d'en tirer des conclusions fermes dans un sens ou dans un autre ; nous pensons, en effet, qu'il manque à ces diverses tentatives des faits anatomo-pathologiques susceptibles de confirmer l'indication thérapeutique et de justifier l'emploi systématique de l'opothé-

rapie. Cette conclusion paraît d'ailleurs devoir s'appliquer aux diverses variétés d'affections cliniques dans lesquelles a été tentée l'opothérapie. Il faut reconnaître et déclarer que nous sommes actuellement fort peu fixés sur l'état anatomo-fonctionnel de l'hypophyse, dans la série des états toxiques, infectieux ou généraux précédemment énumérés : nous avons résumé les données anatomo-pathologiques relatives à chacun d'eux, mais nous ne dissimulons pas qu'elles sont bien insuffisantes le plus souvent. Sans doute, les auteurs nous apprennent qu'ils ont rencontré certaines altérations histologiques pouvant traduire une insuffisance glandulaire ; mais il s'agit ordinairement de notions peu précises ou peu nombreuses ; la question ici n'est pas seulement histologique ; elle est devenue cytologique depuis quelques années ; or, ces modifications cellulaires qu'il serait nécessaire de rechercher ne sont plus décelables sur les pièces habituelles d'autopsie ; il semble bien que certains auteurs, pourtant familiarisés avec l'histophysiologie hypophysaire, aient parfois conclu trop rapidement à un état d'hyperplasie ou d'insuffisance fonctionnelle de la glande, alors que leur matériel, prélevé à des autopsies tardives, ne leur permettait pas de telles inductions. D'ailleurs, même en accordant une valeur appréciable aux documents jusqu'ici recueillis, comment ne pas être frappé de leur rareté ? En particulier dans les affections nerveuses et mentales, aucune étude suivie n'a été faite jusqu'ici. La seule documentation digne d'être notée est celle tentée par *Laignel-Lavastine* (1), qui a groupé une série d'examens des glandes vasculaires sanguines chez les mentaux ;

(1) Laignel-Lavastine : Les glandes vasculaires sanguines dans les syndromes mentaux. Congrès de Dijon Neurologie, 1908-1909.

et il semble que beaucoup de ces pièces n'aient pu être prélevées dans des conditions nécessaires pour une étude cytologique.

Il faudra donc, avant de pouvoir se prononcer sur la valeur de l'opothérapie hypophysaire, attendre que des recherches minutieuses aient fixé au préalable l'état anatomo-fonctionnel de l'organe, dans les divers états morbides pour lesquels ces extraits ont été employés un peu au hasard ; et au cours de ses recherches, il y aurait intérêt à ce que les auteurs étudient systématiquement toutes les glandes endocrines dans chaque cas.

Pour prendre un nouvel exemple, on ne sera fixé avec certitude sur les indications de l'opothérapie hypophysaire dans la myocardite typhique, que lorsque des investigations anatomo-pathologiques répétées auront démontré un état d'insuffisance histo-physiologique particulièrement marqué de l'hypophyse, contrastant avec l'intégrité ou les lésions peu marquées du myocarde ; or, il est manifeste que ces documents n'ont pas encore été apportés.

On pourrait multiplier les lacunes de cet ordre ; dans l'adipose douloureuse de Dercum, les échecs de l'opothérapie apparaîtront naturels, si l'anatomie pathologique confirme ce qu'elle tend déjà à indiquer, savoir : l'existence fréquente dans ce syndrome d'une véritable néoplasie hypophysaire.

Sans insister davantage, nous dirons donc simplement que l'opothérapie hypophysaire ne saurait être jugée d'après les résultats ou les échecs enregistrés jusqu'ici ; sa valeur générale ne pourra être dégagée que lorsqu'on aura donné à l'anatomie pathologique, dans la recherche des indications, *l'importance fondamentale* qui lui revient.

CHAPITRE V

LES SYNDROMES D'INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE

Nous avons résumé, dans les chapitres précédents, les données d'origines diverses, histologique, physiologique, anatomo-pathologique, clinique, qui nous ont paru nécessaires pour prendre un aperçu de la pathologie générale de l'hypophyse ; nous venons de voir que l'opothérapie hypophysaire, bien qu'encore peu avancée, agit manifestement sur certains troubles morbides. Il convient maintenant, à l'aide de ces éléments divers, de tenter la description des diverses variétés d'insuffisance hypophysaire susceptibles d'être actuellement entrevues.

Déclarons de suite que nous nous bornons, en effet, à cette étude de l'*hypopituitarisme* ; l'*hyperpituitarisme* ou *hyperhypophysisme* ne saurait encore être abordé en l'état actuel de la clinique et de la physiologie. Il est vraisemblable, ainsi que l'a conclu *Orhan*, que l'acromégalie représentera peut-être une partie de ce syndrome, mais tout est jusqu'ici matière à discussion dans cette question controversée.

L'étude des syndromes d'insuffisance hypophysaire est restée jusqu'ici à peine ébauchée ; la plus grande circonspection était, en effet, de rigueur dans une question où les documents probants faisaient défaut.

Actuellement, à la suite des constatations d'ordre phy-

siologique ou anatomo-clinique de ces deux dernières années, en particulier celles de *Livon, Alezais* et des physiologistes de *Johns Hopkins Hospital,* on peut esquisser quelques divisions :

1° *L'insuffisance pituitaire aiguë* (*cachexia hypophysiopriva, apituitarism des Américains*) paraît avoir son autonomie ; mais elle présente un intérêt plus considérable peut-être au point de vue opératoire qu'au point de vue des réactions physiologiques prolongées. Nous avons vu plus haut ses éléments constitutifs : hypothermie, parésie du train postérieur avec attitudes caractéristiques, pouls petit et irrégulier, ralentissement de la respiration, tremblements, convulsions et contractures, coma terminal.

2° L'insuffisance pituitaire prolongée consécutive à l'hypophysectomie sub-complète est également isolée très nettement au point de vue expérimental ; elle est souvent caractérisée par une obésité spéciale, l'atrophie des organes génitaux et une asthénie relative ; la glycosurie est inconstante. En clinique humaine, il existe d'autre part une obésité dont l'origine hypophysaire est toujours controversée, mais destinée vraisemblablement à s'éclairer en regard de l'obésité expérimentale. Elle mérite de nous retenir. *Fröhlich,* le premier, soupçonna la nature séméiologique de l'adiposité dans les affections de la région hypophysaire. Après lui, toute une série d'auteurs virent coïncider l'accumulation de la graisse avec une tumeur de l'hypophyse. D'autre part, *Madelung* a publié le cas d'une fillette de 9 ans chez laquelle une balle pénétra dans l'orbite, s'arrêtant au niveau de la selle turcique ; consécutivement, l'enfant devint obèse, mais d'autres auteurs firent remarquer que chez les malades étudiés par eux et atteints d'adiposes successives, les tumeurs siégeaient dans le voi-

sinage de l'hypophyse en respectant cette dernière ; *Erdheim*, en particulier, niait, en s'appuyant sur ces faits, l'influence de la glande dans l'apparition de l'obésité et il pensait que l'adipose dépendait plutôt de la destruction ou de l'excitation d'une partie de la base du cerveau, probablement la région infundibulaire. Les notions récemment acquises paraissent, malgré les réserves d'Erdheim, confirmer l'interprétation de Fröhlich ; nous venons de voir, en effet, l'obésité expérimentalement réalisée à la suite d'insuffisance hypophysaire, par Livon et les physiologistes américains. Il nous reste, d'autre part, à invoquer l'amélioration produite par l'hypophysectomie chez les sujets atteints de dystrophie adiposo-génitale (voir Eiselberg).

Il est intéressant de noter comment la clinique et l'expérimentation physiologique se prêtent un mutuel appui ; les résultats opératoires du chirurgien de Vienne permettent d'exclure, semble-t-il, l'origine thyroïdienne de l'obésité qui, dans l'expérience fondamentale de *Livon*, aurait pu être soutenue ; d'autre part, le syndrome d'insuffisance réalisé par les physiologistes tend à montrer que dans l'adiposité consécutive aux tumeurs hypophysaires, on doit penser plutôt à une hypo qu'à une hyperhypophysie. Quoi qu'il en soit d'ailleurs de la nature du processus hypophysaire, leur rapport étiologique avec un trouble du fonctionnement glandulaire est actuellement acquis ; il appartient aux nouveaux observateurs de préciser maintenant le mécanisme par lequel l'hypophyse peut modifier l'état de la graisse et de rechercher également l'importance des lésions synergiques.

3° *Syndrome d'insuffisance hypophysaire subaiguë.* — Ce type est celui des états toxi-infectieux habituels. Exemple : typhoïde, pneumonie, etc. Il est intéressant de re-

marquer que ce syndrome, qui parut longtemps le plus facile à élucider, et qui fut surtout constitué à l'aide des résultats cliniques de l'opothérapie, est en réalité le plus difficile à délimiter. Ce n'est pas que son existence soit douteuse ni que ses éléments fassent défaut ; l'*hypotension*, la *tachycardie*, l'*oligurie*, l'*asthénie*, les *sensations de chaleur et les sueurs profuses* ont été assurément améliorées dans la plupart des cas par l'opothérapie hypophysaire ; et c'est surtout en raison de ce fait que *Delille* a cru pouvoir caractériser l'insuffisance hypophysaire par les troubles précédents. En fait et malgré que cette assertion soit peut-être contraire aux idées de *Delille*, nous croyons que beaucoup de ces troubles peuvent, dans certaines observations, se rapporter avec autant de ressemblance à des lésions d'autres glandes endocrines, en particulier aux *paraganglions*, au *cortex surrénal*, au corps *thyroïde*.

Faisons remarquer à ce propos que *Delille* a rangé parmi les troubles caractéristiques de l'hyperhypophysisme certains symptômes tels que la glycosurie, paraissant, d'après la physiologie expérimentale, se rapporter plutôt à l'hypopituitarisme.

Il n'est pas douteux cependant que ce syndrome d'insuffisance pituitaire aiguë ou subaiguë doive être un jour délimité ; mais ce sera après une longue phase de constatations isolées et d'investigations anatomo-cliniques ; actuellement, nous croyons pouvoir dire que ce syndrome n'est qu'approximatif, alors que les deux premiers paraissent dès maintenant solidement constitués.

CONCLUSIONS

1° La glande hypophysaire comprend deux lobes : le lobe antérieur, ou glandulaire, élabore une substance dite colloïde, qui caractérise l'hypophyse normale et ne présente nullement un produit de dégénération.

L'activité du lobe glandulaire se traduit par l'existence des phénomènes nucléaires de la sécrétion (Alezais et Peyron) comparables à ceux observés dans d'autres organes glandulaires et dont l'étude est utile pour apprécier la valeur fonctionnelle de l'organe.

Le lobe nerveux est constitué par des éléments névrogliques chez l'homme adulte. Il semble qu'une partie de la sécrétion du lobe glandulaire passe à l'état normal dans le lobe nerveux (région interlobaire) pour s'y modifier et s'y concentrer au niveau des pigmentophores (Livon et Peyron).

2° La physiologie et l'opothérapie montrent que les extraits préparés avec le lobe postérieur sont seuls actifs, alors que ce dernier est cependant dénué de toute fonction glandulaire propre.

La toxicité des extraits pituitaires n'est pas assez marquée pour contre-indiquer leur emploi thérapeutique.

L'hypophyse agit surtout sur l'appareil cardio-vasculaire, sur les reins et sur les fibres musculaires lisses en général. Elle a en outre une action anti-toxique très vraisemblable, mais pas directement démontrée. Elle régit également le développement et la croissance, mais jusqu'ici cette action a été démontrée plutôt par l'anatomie pathologique que par la physiologie.

3° L'anatomie pathologique de l'hypophyse est encore peu avancée, la plupart des auteurs n'ayant pas examiné dans chaque cas l'ensemble des glandes endocrines et n'ayant pu observer qu'un matériel d'autopsie imparfaitement fixé.

4° L'insuffisance hypophysaire peut affecter trois modalités :

a) Insuffisance aiguë par hypophysectomie totale ; son intérêt est surtout expérimental.

b) Insuffisance chronique consécutive à l'hypophysectomie sub-totale ; c'est à celle-ci qu'on doit rattacher les obésités hypophysaires.

c) Insuffisance subaiguë ou aiguë ; c'est le type habituellement observé en clinique au cours des états toxi-infectieux.

Les éléments qui la constituent sont susceptibles de se rencontrer au cours de lésions diverses des glandes endocrines et de nouvelles recherches anatomo-cliniques paraissent nécessaires pour en préciser les caractères, les indications et la valeur clinique générale des opothérapies hypophysaires sont liées à la notion de cette insuffisance.

Vu et permis d'imprimer
Montpellier, le 14 juin 1911.
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

Vu et approuvé
Montpellier, le 14 juin 1911.
Le Doyen,
MAIRET.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !